

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1967 - N° 193

TITRE DE LA THÈSE

LES ACCIDENTS ALLERGIQUES
AU COURS DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE
ET DE LA CHIMIOTHÉRAPIE
DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

à propos de 80 observations

(Travail du service de pneumo-phthisiologie du Dr. TOURAINE
Hôpital Jules-Courmont - Lyon Pierre-Bénite)

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 13 Décembre 1967
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Yvon DESBOIS

né le 23 Mai 1942

à PORT-LYAUTEY (Maroc)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552601_0015

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1967 - N° 193

TITRE DE LA THÈSE

LES ACCIDENTS ALLERGIQUES
AU COURS DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE
ET DE LA CHIMIOTHÉRAPIE
DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

à propos de 80 observations

(Travail du service de pneumo-phthisiologie du Dr. TOURAINE
Hôpital Jules-Courmont - Lyon Pierre-Bénite)

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 13 Décembre 1967
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Yvon DESBOIS

né le 23 Mai 1942

à PORT-LYAUTEY (Maroc)

Année 1967 - N° 133

TITRE DE LA THÈSE

LES ACCIDENTS ALLERGIQUES
AU COURS DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE
ET DE LA CHIMIOTHÉRAPIE
DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

à propos de 50 observations

(Travail de service de pneumophysiologie de Dr TOURANGE
Hôpital Jules-Garnier - Lyon Fierichère)



THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon

et soutenue publiquement le 14 Décembre 1967

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Yvon DESBOIS

né le 22 Mars 1941

à Pont-Aven (Morbihan)

PERSONNEL de la FACULTE

Doyen Honoraire :

M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen :

M. J.F. CIER

Assesseurs :

M. M. LEVRAT
M. J. DORCHE

Conseiller Administratif :

M. H. PRUVOST

Professeurs Honoraires :

MM. TRILLAT, GARIN, GATE, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET,
HERMANN, ROCHET, POLLOSSON, ENSELME, WERTHEIMER, SARROUY,
BANSSILLON, DECHAUME, LACROIX

Professeurs :

MM. J. CIBERT	Clinique urologique
P. PONTUS	Physique biologique (détaché à Beyrouth)
M. CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
F. PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
R. FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
P. CROIZAT	Clinique médicale C
P. MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
L. REVOL	Pharmacie galénique
H. PIGEAUD	Clinique obstétricale
J. BOURRET	Médecine du travail
M. LEVRAT	Clinique médicale A
R. SOHIER	Bactériologie, Virologie, Immunologie
G. NETIEN	Botanique et Cryptogamie
P. BERTRAND	Clinique chirurgicale C
A. BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
B. DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
L. ROCHE	Médecine légale et Déontologie
J. COUDERT	Parasitologie et Pathologie exotique
P. MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audiopho- nologie

MM. PAUFIQUE	Clinique Ophtalmologique
H. THIERS	Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie
J. BRUN	Clinique de Pneumophtisiologie
J. CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
M. DARGENT	Clinique carcinologique
M. BERGER (1)	Physique nucléaire appliquée à la Médecine
P. GIRARD	Clinique Neuro-Psychiatrique et d'Hygiène Mentale
M. GIRARD	Clinique Médicale D
M. LATARJET	Anatomie
R. PEYCELON	Clinique chirurgicale B
A. VACHON	Pathologie médicale
P. GALY	Physio-Pathologie des Voies respiratoires
J. PAPILLON	Radiologie
M. JEUNE	Clinique Médicale Infantile et Hygiène du Premier Age
A. GONIN	Thérapeutique
P. MONNET	Clinique Médicale Infantile B
J. CHATONNET	Physiologie B
P. GUINET	Clinique Endocrinologique
H. COLLET (1)	Chimie Générale et Pharmaceutique
A. TRILLAT	Clinique de Chirurgie Orthopédique
Ch. FREIDEL	Clinique Stomatologique
J. MARION	Clinique de Chirurgie et d'Orthopédie Infantiles
J. DORCHE	Matière Médicale et Législation Pharmaceutique
L. MANSUY	Neurochirurgie
L. REVOL (1)	Hématologie
J. LECUIRE (1)	Neurochirurgie
H. LIARAS (1)	Clinique chirurgicale propédeutique
L. PERROT	Chimie
J.F. CIER	Physiologie A
J. PERRIN	Thérapeutique Chirurgicale et Chirurgie Opératoire
P. GOINARD (1)	Clinique Thérapeutique Chirurgicale et Chirurgie expérimentale
P. MICHAUD	Clinique de Chirurgie Cardiaque
M. PONT (1)	Séméiologie
J. TRAEGER	Clinique de néphrologie et maladies métaboliques
J. MATHIEU	Clinique Gynécologique
G. FAUCON	Biologie Médicale et Pharmacodynamie
A. BERTOYE	Clinique des Maladies Infectieuses
G. VIGNON	Hydrologie Thérapeutique, Climatologie et Ecologie Sociale
D. VINCENT	Biochimie appliquée
A. CIER	Pharmacodynamie
L. COLOBERT	Chimie Biologique et Médicale
P. MAGNIN	Physiologie et Pathologie obstétricales
J. THIVOLET	Hygiène et Action Sanitaire et Sociale
M. PLAUCHU (1)	Séméio et Médecine Générale
A. GUICHARD	Anatomie Pathologique

(1) Professeurs à titre personnel.

MM. J. FRANCILLON	Séméiologie Chirurgicale
C. GIROD	Histologie et Embryologie
X.....	Pathologie chirurgicale
X.....	Pathologie générale et expérimentale

Professeurs sans Chaire :

MM. E. ROMAN	Parasitologie
J. FEROLDI	Anatomie pathologique
R. MORET	Physique biologique
L. ODDOUX	Botanique et Cryptogamie
C. DESPIÈRES	Médecine Générale
J.P. GARIN	Parasitologie
F. TOLOT	Médecine du travail
R. MALLEIN	Chimie analytique
E. PINET	Electro-Radiologie
D. COLOMB	Dermatologie
R. FRANCOIS	Médecine légale
F. LARBRE	Pédiatrie
M. COLIN	Médecine légale
J. GRAS	Chimie Biologique

Maîtres de Conférences Agrégés Titulaires

MM. R. CREYSSEL	Chimie biologique
J. GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
J. DESCOTES	Chirurgie générale
M. JOUVET	Pathologie expérimentale
R. MORNEX	Médecine générale
J.O. PEYRIN	Physique biologique
M. TOMMASI	Anatomie pathologique
P. BUFFARD	Electro-Radiologie
E. LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
Fr. de MOURGUES	Stomatologie
H. NAUSSAC	Maladies infectieuses
J. REBOUILLAT	Chirurgie générale
G. ROMAGNY	Pédiatrie
J.P. DELAHAYE	Médecine générale
R. DELEUZE	Anesthésiologie
M. GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
A. MICHEL	Anesthésiologie
R. LAMBERT	Médecine générale
D. FRIES	Médecine générale
R. GILLY	Pédiatrie
J. ROBERT	Médecine Générale
A. BOUCHET	Anatomie
M. BETHENOD	Pédiatrie

MM. D. GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
J.C. KALB	Pneumo-phtisiologie
J. SOUSTELLE	Chirurgie générale
J.J. VIALA	Médecine générale
P. VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
J.A. BERTRAND	Chimie biologique
G. MARET	Chirurgie générale
J. VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
L.C. CHOLLAT	Electro-Radiologie
J. FLEURETTE	Bactériologie
R. FLANDROIS	Physiologie
P. MOREL	Hématologie
H. TERMET	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
A. FREDERICH	Pharmacologie
M. DAUDET	Chirurgie infantile
J. BRUNE	Médecine générale et Thérapeutique
R. LOMBARD-PLATET	Chirurgie générale
M. BOUVIER	Rhumatologie
F. FREYCON	Pédiatrie
C. LAPRAS	Neuro-chirurgie
M. PELLET	Physiologie
J. DUQUESNEL	Electro-Radiologie
H. DEJOUR	Orthopédie et Traumatologie
G. MOULIN	Dermato-Vénérologie
M. PERRIN-FAYOLLE	Pneumo-phtisiologie
P. PALIARD	Médecine générale et Thérapeutique
A. MORGON	Oto-Rhino-Laryngologie
M. PAUPERT-RAVAULT	Ophtalmologie
J. MOTIN	Anesthésiologie
J. PASQUIER	Médecine générale et Thérapeutique
J.L. VAUZELLE	Anatomie pathologique
J.C. CZYBA	Histologie et Embryologie
M. CABANAC	Physiologie
R. TOURAINE	Pneumo-phtisiologie
A. BEL	Médecine générale et Thérapeutique
F. CHARVET	Gynécologie-Obstétrique
M. MAYER	Cancérologie
G. BRAILLON	Anatomie et Chirurgie générale
H. VILLIERS	Chirurgie générale
P. LOUISOT	Chimie biologique et Chimie des Explorations fonctionnelles
J. COURJON	Neuro-Psychiatrie

Maîtres de Conférences Agrégés Stagiaires

MM. J. FAVRE-GILLY	Hématologie
G. RIFFAT	Hygiène
M. ROLLET	Pharmacie galénique
C. BIZOLLON	Physique

Agrégés en Exercice

MM. A. NOTTER	Gynécologie obstétricale
M. DUMONT	Obstétrique
B. SCHOTT	Neuro-psychiatrie
M. DEVIC	Médecine générale
R. HUGONNIER	Ophtalmologie
G. ALLEGRE	Neuro-Chirurgie
A. GARDE	Médecine Générale
R. FAYSSE	Orthopédie
J. GAILLARD	Oto-Rhino-Laryngologie
A. PERRIN	Médecine générale
J. NORMAND	Médecine générale
A. MOUNIER-KUHN	Chirurgie générale
J.L. CHASSARD	Electro-radiologie
R. GARMIER	Obstétrique
P. DUMAS	Stomatologie
J. SCHNEPP	Orthopédie
G. NOEL	Médecine générale

Examineurs de la Thèse :

Président : M. le Professeur THIERS

Assesseurs : MM. ROCHE

VALLIER-RAYNARD

TOURAINÉ

A MON PERE ET A MA MERE,

Que ce travail soit pour eux le faible témoignage
de ma profonde reconnaissance et de mon immense
tendresse.

A TOUTE MA FAMILLE.

A MON COUSIN, le Docteur KElfERS,

Son dynamisme et son enthousiasme m'ont été précieux
au cours de mes études.

Qu'il trouve ici l'expression de mon fidèle attachement.

A TOUS MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur THIERS,

Professeur de Clinique Dermatologique, Vénérologique
et Allergologique.

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

Nous le prions de croire à notre reconnaissance et à
notre respectueuse admiration.

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur ROCHE,

Professeur de Médecine Légale et Déontologie.

Nous avons eu l'honneur de travailler comme Externe dans son Service où nous avons beaucoup appris. Nous le remercions vivement de juger notre travail. Nous savons que les accidents thérapeutiques l'intéressent tout particulièrement. Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde admiration.

Monsieur le Professeur Agrégé VIALLIER-RAYNARD,

Médecin Bactériologiste des Hôpitaux.

Il nous a réservé le meilleur accueil. Nous savons tout l'intérêt qu'il porte à l'allergie médicamenteuse et au test de SHELLEY. Nous avons été heureux de profiter de son enseignement. Nous l'assurons de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé TOURAINE,

Médecin Pneumophtisiologue des Hôpitaux.

Cette thèse lui doit tout. Nous avons eu le bonheur d'être son Externe et nous garderons un excellent souvenir de notre passage dans son Service. Sa gentillesse et son humanité n'ont d'égal que son savoir. Qu'il nous soit permis d'exprimer ici notre admiration, notre gratitude et notre profond respect.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CORNILLON,

Nous ne saurions trop le remercier de son aide et
de tous les conseils qu'il nous a prodigués.

Qu'il soit assuré de notre respectueux attachement.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE LYON,

Monsieur le Professeur MONNET,

Monsieur le Professeur LACROIX,

Monsieur le Professeur BERTRAND,

Monsieur le Professeur Agrégé TOURAINÉ,

Monsieur le Professeur Agrégé NAUSSAC,

Monsieur le Professeur ROCHE,

Monsieur le Professeur PAUFIQUE,

dont nous avons eu l'honneur d'être externe.

Nous avons profité de leurs connaissances et de leur enseignement.

Nous leur présentons notre respectueux attachement.

A MONSIEUR LE MEDECIN GENERAL INSPECTEUR BORON,

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce,
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes.

A MONSIEUR LE MEDECIN COLONEL GROSSETETE,

Bactériologiste des Hôpitaux des Armées,
Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire d'Instruction
Desgenettes.

Les accidents thérapeutiques sont de plus en plus fréquemment présentés dans la presse médicale depuis quelques années. Bien rares sont les médications qui n'ont encore fait parler de leurs inconvénients.

De la double orientation du Service du Docteur TOURAINE (Pneumo-Phtisiologie et Allergologie) est née l'idée de ce travail. Cette coexistence de l'allergologie et de la pneumo-phtisiologie nous a conduit à étudier, à propos de 80 observations :

LES ACCIDENTS ALLERGIQUES AU COURS DE

L'ANTIBIO- ET DE LA CHIMIOThERAPIE DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

INTRODUCTION

Les accidents de type allergique au cours des traitements antibiotiques ou chimiothérapiques de la tuberculose pulmonaire ne sont pas rares. Cependant, le nombre maintenant important de médicaments actifs dont dispose le Phtisiologue lui permet, le plus souvent, après un accident allergique, de poursuivre un traitement efficace en choisissant un nouvel ensemble thérapeutique, sans avoir fait toujours un diagnostic certain du médicament responsable.

Mais assez souvent, un tuberculeux est considéré comme allergique à un ou plusieurs antibiotiques sans qu'on ait cherché à obtenir une certitude absolue et cela a parfois l'inconvénient de faire écarter d'un programme thérapeutique un médicament actif et qui, en réalité, aurait pu continuer à être bien supporté par le malade.

Les faits sont encore compliqués par la multiplicité des thérapeutiques reçues par le tuberculeux. On peut parfois se demander si le médicament responsable d'un accident allergique est un antituberculeux ou une de ces thérapeutiques complémentaires souvent employées en association avec les antibiotiques (vitamines, extraits hépatiques, ...).

Nous avons repris dans les dossiers du Service du Docteur TOURAINE sur trois ans et demi (d'avril 1964 à septembre 1967) toutes les observations de tuberculeux pulmonaires qui, au cours de leur traitement, ont présenté des manifestations cliniques dont la nature allergique a été admise ou, au moins, suspectée. Tous ces malades ont eu des tests de SHELLEY aux différents antibiotiques qu'ils recevaient à ce moment là. Un petit nombre (15) a eu des tests cutanés d'allergie. Surtout, nous nous étions attachés à préciser toutes les fois que cela fut possible, l'antibiotique effectivement responsable par des épreuves d'arrêt et de reprise des différents médicaments.

Avant de présenter les 80 observations que nous avons retenues (sur 1.500 malades), nous envisagerons :

- dans un premier chapitre, les manifestations allergiques rencontrées au cours de l'antibio- et de la chimiothérapie de la tuberculose pulmonaire.
- un second chapitre sera consacré aux méthodes diagnostiques de ces accidents allergiques.
- c'est dans le troisième chapitre que seront présentées les observations.
- un dernier chapitre sera consacré au traitement de ces diverses manifestations allergiques.

CHAPITRE I.

// LES MANIFESTATIONS ALLERGIQUES RENCONTREES //

Nous ferons un bref rappel sur les réactions allergiques médicamenteuses avant d'envisager les diverses manifestations allergiques rencontrées au cours du traitement antibiotique et chimiothérapique de la tuberculose pulmonaire.

A.- RAPPEL SUR LES REACTIONS ALLERGIQUES MEDICAMENTEUSES

Avec PASTEUR VALLERY-RADOT, nous définirons l'allergie comme étant l'état d'un individu qui, sensibilisé à une substance, réagit d'une façon exagérée à cette substance quand elle est réintroduite dans son organisme.

Quatre facteurs essentiels contribuent à la genèse de l'allergie médicamenteuse. Il y a nécessité :

- 1) D'un contact initial remontant à un certain temps et ayant sensibilisé le sujet.
- 2) Il faut que le médicament soit absorbé de manière répétée. Si la manifestation allergique survient à la première prise, les troubles n'apparaissent qu'entre le 6ème et le 21ème jour : l'anticorps se forme dans l'organisme alors qu'il y persiste encore une certaine quantité d'antigène avec lequel il entre en conflit.
- 3) Il est évident que la manifestation a d'autant plus de chances de survenir que la drogue est "allergisante".
- 4) L'allergie médicamenteuse est une "allergie acquise". Elle peut survenir chez des sujets ne présentant pas d'antécédent allergique personnel ni familial. Mais, sur un terrain allergique, la fréquence des manifestations est plus grande, ainsi que la gravité des manifestations cliniques.

B.- FREQUENCE DES MANIFESTATIONS ALLERGIQUES DUES AUX ANTIBIOTIQUES ANTITUBERCULEUX

CHEMINAT, DELARUELLE et collaborateurs ont recueilli 62 observations de malades allergiques à une ou plusieurs médications antituberculeuses, sur

un effectif d'environ 3.800 malades tuberculeux hospitalisés au cours de 3 ans dans 8 établissements d'adultes de la région du centre de la France (1,63 %).

Ce pourcentage était encore plus faible dans 3 établissements d'enfants où 3 cas seulement étaient recueillis sur un effectif de 700 (0,42 %).

En trois ans et demi, nous avons recueilli 44 observations de malades allergiques à un antibiotique antituberculeux sur un effectif d'environ 1.500 de nos malades (soit 2,9 %).

Dans sa thèse récente, OHRESSER constate aussi la très faible fréquence des accidents provoqués par les antibiotiques antituberculeux par rapport aux autres antibiotiques et notamment à la Pénicilline.

Si nous replaçons ces incidents dans l'ensemble des complications de l'antibiothérapie, l'enquête de WELCH donne, pour la Streptomycine seule, 9 réactions allergiques légères (contre 1.608 dues à la Pénicilline seule) et 12 chocs anaphylactiques dont 2 mortels (contre 793 dont 72 mortels dûs à la Pénicilline).

La fréquence de ces manifestations est différente suivant les antibiotiques :

1) Le P.A.S.

Les réactions allergiques surviennent :

- . chez 8,7 % des sujets traités pour SMITH et collaborateurs,
- . chez 2 à 4 % des sujets traités pour MILLER-GREEN,
- . chez 2,7 % des sujets traités pour MIGUERES,
- . chez 1,7 % de nos malades.

2) La Streptomycine

La fréquence de ces incidents allergiques est la suivante :

- . chez 7 % des malades d'après SMITH et collaborateurs,
- . chez 0,66 % de nos malades.

3) La Viomycine

La Viomycine fournit un contingent nombreux d'accidents allergiques (16 sur

61 malades d'après CHEMINAT, soit 38,1 %). Compte tenu de son application peu fréquente, MIGUERES, dans une récente statistique, en dénombre 7 sur 75 traitements par cette médication, soit une fréquence de 9,3 %. ETIENNE BERNARD notait ces réactions allergiques chez 8 % des 211 malades traités par la Viomycine.

Nous avons trop peu d'observations d'allergie à la Viomycine pour donner une statistique valable.

4) L'I.N.H.

Les accidents allergiques dûs à l'Isoniazide sont rares. Ils sont estimés par AAMODT en Scandinavie à 0,7 %, par BERTE aux U.S.A. à 0,97 %, par MIGUERES à 0,5 %. Chez nos malades, ils sont de 0,13 %.

- 5) Pour les autres antibiotiques antituberculeux, nous n'avons pas retrouvé de statistiques concernant leurs accidents allergiques. Ils sont rarement observés dans la mesure où ces médications sont plus rarement employées.

C.- ASPECTS CLINIQUES

Nous envisagerons dans ce paragraphe les aspects cliniques des manifestations allergiques des principaux antibiotiques antituberculeux.

1) Aspects cliniques les plus fréquemment rencontrés

- a) Les manifestations cutanées arrivent au premier rang par leur fréquence.

Les éruptions cutanées sont de types divers :

- eczéma aigu,
- érythème polymorphe,
- érythème scarlatiniforme ou morbilliforme avec desquamation fine, furfuracée dans les cas sévères,
- urticaire,
- parfois prurit intense sans lésion cutanée manifeste.

L'éruption peut être généralisée ou localisée, mais elle est le plus souvent généralisée.

- b) La température :

La température se manifeste le plus souvent sous la forme de clochers thermiques à 39° ou 40°, répétés tant que le traitement est poursuivi.

Plus rarement, il s'agit d'un plateau élevé avec chute franche dès l'arrêt du traitement et remontée à la reprise du médicament responsable.

Elle se produit quelques heures après la prise du médicament. Elle peut s'accompagner parfois de frissons.

- c) L'association des signes cutanés décrits ci-dessus et de la température est aussi très fréquente.
- d) Parfois, les clochers thermiques peuvent s'accompagner d'un véritable tableau de choc avec son cortège de signes habituels.
- e) On peut observer aussi un oedème de QUINCKE avec ou sans atteinte de la glotte.

2) Les aspects cliniques en fonction de l'antibiotique responsable

a) Le P.A.S.

En dehors des manifestations traitées dans le paragraphe précédent et qui sont le plus souvent observées, on a signalé :

- des coryzas spasmodiques avec rhinorrhée aqueuse. Ils seraient observés avec une certaine fréquence d'après PASTEUR VALLERY-RADOT.
- de nombreux auteurs ont décrit des syndrômes de LOEFFLER.
- MIGUERES a décrit un purpura rhumatoïde.
- SIMPSON et WALKER, sur 229 observations, ont noté :
53 ictères, 51 adénopathies, 61 hépatomégalies, 73 leucocytoses, 64 éosinophilies, 41 lymphocytoses avec lymphocytes anormaux, 68 perturbations des fonctions hépatiques. Mais on se demande dans quelle mesure certaines de ces manifestations relèvent de l'allergie.

Des manifestations rares ont été décrites par de nombreux auteurs :

- . des altérations fonctionnelles rénales passagères,
- . une stomatite ulcéreuse,
- . une alopecie passagère,
- . des stridors laryngés,
- . des altérations sanguines : aplasie médullaire, agranulocytose thrombocytopénie,
- . un syndrome de GUILLAIN BARRE.

Nous avons relevé, personnellement, que l'éruption cutanée survenant après perfusion de P.A.S. était plus souvent scarlatiniforme.

b) La Streptomycine

En dehors des manifestations décrites dans le paragraphe précédent et qui sont le plus souvent observées :

- des hémopathies ont été signalées en France dès 1949 par ROSSIGNOL. Il s'agit
 - . soit de granulopénie,
 - . soit de purpura thrombopénique,
 - . un peu moins rarement d'anémie aplastique.
- Les ictères de la Streptomycine ne sont pas de mécanisme allergique, mais dûs, le plus souvent, à une hépatite d'inoculation transmise par la seringue.

Nous avons remarqué personnellement que l'éruption cutanée survenant après Streptomycine était plus souvent eczématoïde.

c) La Viomycine

Elle réalise le plus souvent des éruptions généralisées à type de rash scarlatiniforme ordinairement prurigineux. Des réactions eczémateuses et urticariennes les plus souvent avec prurit sont fréquentes.

Fièvre, choc, asthme bronchique ont été notés lors de son emploi. Pour CHEMINAT, les symptômes de l'allergie à la Viomycine sont assez particuliers : ils associent un choc et une érythrodermie.

d) L'I.N.H.

Les accidents médicamenteux de l'I.N.H. sont rares. Il s'agit, le plus souvent, de troubles neuro-psychiques (excitation, insomnie ou au contraire tendance dépressive, accompagnées volontiers de sensations de vertiges et instabilité de l'équilibre, de troubles endocriniens, d'ictère, d'accidents sanguins (hémorragies diverses, agranulocytose et purpura). On admet que la plupart de ces accidents ne sont pas d'origine allergique. Dans notre étude, nous n'en avons pastenu compte.

Les manifestations allergiques qui ont été décrites sont surtout des signes cutanés et la température.

Citons d'autres types d'accidents allergiques tout à fait exceptionnels .

- . choc anaphylactique et hémorragies profuses, parfois mortelles, par perfusion I.V. d'I.N.H. (GERNEZ-RIEUX),
- . asthme allergique (BAUMGARTNER),
- . syndrome "lupus-like" chez un sujet atteint de tuberculose intestinale et traité uniquement par l'I.N.H. (ZINGALE),
- . MIGUERES cite un cas de purpura rhumatoïde dont l'allergie est certaine.

e) 1314 et 1321

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de publication concernant les accidents allergiques dûs à ces produits.

Nous n'avons remarqué, en trois ans et demi dans le Service du Docteur TOURAINÉ :

- qu'un cas au 1314 : un clocher thermique,
- qu'un cas au 1321 : une éruption cutanée accompagnée de température.

f) Parmi les autres antibiotiques antituberculeux, nous citerons :

- La Kanamycine

Des accidents allergiques fébriles et éruptifs ont été notés, qui sont en général, bénins. BROUET et CHRETIEN, dans leur étude expérimentale et clinique de la Kanamycine, relèvent trois cas d'intolérance sur 78 sujets.

- La Cyclosérine

Elle n'est accusée dans le domaine allergique que de peu d'incidents. Toutefois, certaines fièvres entretenues par la Cyclosérine sont vraisemblablement d'origine allergique.

g) Il n'existe pas d'observation concernant la Pyrazinamide, la Rifamycine, l'Isoxyl.

D.- DELAI D'APPARITION DE L'ALLERGIE

L'incubation des accidents allergiques pour les différents antibiotiques

antituberculeux est très voisine de celle observée dans les autres allergies médicamenteuses.

Pour nos malades, ce délai d'apparition des troubles est très variable, au minimum de 3 à 10 jours, au maximum de 3 à 4 mois après le début ou la reprise du traitement.

Nous avons remarqué pour nos malades qu'en moyenne ces accidents intervenaient :

- vers le 39ème jour pour le P.A.S.,
- vers le 58ème jour pour la Streptomycine,
- vers le 50ème jour pour l'I.N.H.,
- vers le 17ème jour pour la Viomycine.

En moyenne, ils surviennent entre le 20ème et le 60ème jour.

CHAPITRE II.

RECHERCHE DU MEDICAMENT RESPONSABLE DE L'ACCIDENT ALLERGIQUE

Dans ce chapitre, nous analyserons successivement les données

- . des éléments cliniques,
- . des tests cutanés,
- . du test de SHELLEY,

dans la recherche du médicament responsable de l'accident allergique.

A.- LES ELEMENTS CLINIQUES

Les éléments cliniques sont souvent concluants d'eux-mêmes : la suppression du médicament interrompt le développement de la manifestation allergique, sa réintroduction entraîne vite une récurrence ou une recrudescence.

En réalité, le problème est plus complexe car la tuberculose est traitée avec des associations de 3 ou 4 antibiotiques. L'enquête clinique comportera donc l'essai successif de chacune des drogues pendant 3 à 4 jours à doses progressives. L'incident allergique s'inscrit clairement sur ce tableau chronologique et permet d'établir une relation de cause à effet.

En général, nous procédons ainsi : devant un accident soupçonné d'être dû à une allergie médicamenteuse (par exemple éruption cutanée, clocher thermique), nous arrêtons la totalité du traitement antituberculeux. Nous attendons l'effacement des symptômes (disparition de l'éruption, retour de la température à la normale...). Cela demande 2 à 5 jours. Puis, nous réintroduisons à 3 ou 4 jours d'intervalle les médicaments les uns après les autres.

Cette méthode d'arrêt et de reprise des médicaments, le Phtisiologue a la chance de pouvoir l'utiliser car les antituberculeux n'apparaissent pas comme des antibiotiques capables d'entraîner des risques graves. En effet, les accidents allergiques des médications qu'il emploie ne mettent pas la vie en danger ; on sait qu'il en ait tout autrement avec la Pénicilline.

B.- LES TESTS CUTANES

Ils ont pour but la mise en évidence d'un anticorps allergique à l'aide d'un antigène connu.

Les techniques de test :

Quatre techniques peuvent être proposées concernant l'allergie aux antibiotiques

- . la scarification,
- . le test épicutané,
- . le patch-test avec pression,
- . l'intra dermo-réaction.

a) La scarification (cuti-réaction)

Le test peut être fait avec une solution d'antibiotique à diverses concentrations. La technique par scarification permet d'explorer la sensibilité progressivement jusqu'à des concentrations dépassant celles utilisées en thérapeutique. Il convient d'avoir sous la main des médicaments permettant de traiter une réaction locale ou générale éventuelle.

Il faut rechercher la triade de LEWIS (papule, érythème, prurit) 10 minutes, 20 minutes et une demi-heure après le test ; le contrôle retardé de la cuti-réaction à 24 h et à 48 h ne semble guère intéressant que dans le domaine des dermites de contact.

b) Le test épicutané classique

Il sera fait avec les mêmes dilutions, avec et sans scarification, recouvert d'un collant hypoallergique et l'on recherchera après 24, 48 et 72 heures le prurit, l'érythème et les micro-vésiculations caractéristiques.

Il a été montré que le test épicutané avec scarification était beaucoup plus sensible que le test épicutané simple.

c) Le patch test avec pression (FERNSTROM)

C'est une technique complexe. On utilise, afin d'obtenir une pression sur les téguments, un petit carré de matière plastique épais de plusieurs millimètres, introduit entre le carré imprégné de l'antigène et le collant. La lecture est semblable à celle du test cutané classique, dans son délai et les résultats recherchés.

d) L'intradermo-réaction

C'est une méthode très sensible. Certains prétendent qu'elle est même de 50 à 100 fois plus sensible que la cuti-réaction. Pour VAUGHAN, la sensibilité de l'intradermo-réaction n'est que 10 fois plus forte que celle de la cuti-réaction.

Nous ne rappellerons pas sa technique qui est bien connue.

Ce test doit être pratiqué avec la plus grande prudence car il est parfois dangereux. Si les antibiotiques antituberculeux classiques ne donnent pas les réactions connues de la Pénicilline (il y a eu des observations de cas mortels), il ne reste pas moins vrai que des auteurs ont décrit des accidents sérieux intervenus après intradermo-réaction, notamment à la Streptomycine (PASTEUR VALLERY-RADOT).

- e) Chez nos malades, nous n'avons pas utilisé le test épicutané et le patch test, qui semblent d'ailleurs être destinés plus à l'étude des allergies de contact.

Nous nous sommes servis de la cuti-réaction et de l'intradermo-réaction.

- 1) Nos cuti-réactions ont été faites avec des solutions d'antibiotiques pures ; les solutions d'antibiotiques diluées à diverses concentrations nous ont paru d'un intérêt pratique limité dans la mesure où, à la cuti-réaction, était toujours associée l'intradermo-réaction dans la recherche de l'allergie.

Les intradermo-réactions ont été faites successivement avec une solution d'antibiotique diluée au 1/10ème dans un soluté physiologique phénique à 5 ‰, puis avec une solution d'antibiotique pure.

- 2) Ces tests commençaient toujours par une cuti-réaction. Une première intradermo-réaction avec une solution d'antibiotique diluée au 1/10ème était faite une dizaine de minutes après si aucune réaction inflammatoire n'était remarquée. Une deuxième intradermo-réaction, avec une solution d'antibiotique pure, suivait 10 minutes plus tard si la première était négative.

Cuti-réactions et intradermo-réactions ont été pratiquées sur la face antérieure de l'avant-bras des malades, toujours à 5 cm au moins l'une de l'autre.

Ces tests ont été pratiqués successivement dans le temps pour chaque antibiotique présumé responsable de l'accident allergique.

- 3) La lecture de ces tests était faite après 10 et 20 minutes.

Nous n'avons pas observé de cuti-réaction positive.

Lorsque l'intradermo-réaction était positive, nous avons indiqué l'importance de la réaction inflammatoire par des croix :

- + lorsque ce test donna une réaction inflammatoire dont le diamètre était compris entre 5 et 10 mm,
- ++ lorsque ce test donna une réaction inflammatoire dont le diamètre était compris entre 10 et 20 mm,
- +++ lorsque ce test donna une réaction inflammatoire dont le diamètre était supérieur à 20 mm.

C.- LE TEST DE SHELLEY

1) Introduction et historique

En dehors du fait qu'ils peuvent être parfois dangereux, les test cutanés ont des inconvénients qu'il faut souligner.

- Suivant l'âge ou la race parfois, les réactions individuelles, les lésions cutanées trop étendues peuvent limiter leur pratique (la peau eczémateuse laisse peu de place parfois à la mise en oeuvre des tests).
- D'un autre côté, les lectures comportent une part de subjectivité si bien que la standardisation et la reproduction des examens sont difficiles ; certains antigènes ne donnent pas de réactions cutanées ou en donnent de trop violentes.

Enfin, d'une manière générale, le test requiert la présence du patient, ce qui, a priori, semble une sujétion mineure, mais pose des problèmes pour la standardisation d'une méthode.

Certains antigènes, les haptènes posent aussi des problèmes particuliers ; ils doivent, pour réagir, s'unir à une molécule protéique : c'est le cas de la plupart des médicaments. La réaction cutanée sera alors pratiquement toujours négative ou ininterprétable car, sauf cas particuliers, l'haptène ne trouvera pas sa molécule protéique support dans l'épiderme.

Devant ces difficultés, de nombreux auteurs ont tenté depuis 15 à 20 ans de découvrir un test "in vitro" simple et reproductible, en travaillant dans deux directions différentes ; la plus élégante consiste à "marquer" un des éléments de la réaction antigène-anticorps de manière à rendre cette réaction visible : des diverses méthodes employées, les plus intéressantes sont les techniques d'hémagglutination, les globules rouges de lapin tannés servant de "marqueur" aux antigènes. Bien qu'aboutissant en certains domaines à des résultats intéressants, cette réaction est trop longue et trop délicate pour être appliquée facilement à la technique quotidienne.

Ces inconvénients ont fait proposer des méthodes moins directes mais plus simples, qui cherchent à objectiver non pas la réaction antigène-anticorps mais son résultat, la libération d'histamine ou ses effets.

Le dosage direct de l'histaminémie présente l'inconvénient d'être effectué en pratique avec un réactif biologique complexe toujours un peu infidèle.

Les effets de la réaction antigène-anticorps sur les cellules sanguines ont été proposés depuis longtemps comme test, le "choc hémoclasique" de WIDAL en faisant déjà partie. Mais les études ont surtout porté sur les plaquettes (STORCK décrit un test "in vitro" d'agglutination des thrombocytes) et sur les polynucléaires (BLACK décrit des lésions cellulaires importantes de ces éléments lors de la réaction antigène-anticorps).

En fait, ces dernières réactions, théoriquement séduisantes, semblent d'interprétation difficile et de maniement délicat (CHARPIN les a incidemment vérifiées). Les travaux d'un Clinicien, un Dermatologue W.B. SHELLEY s'appuyant sur les données physiologiques et histologiques récentes, ont attiré l'attention sur le mastocyte et, plus particulièrement, sur ce qui est considéré par la plupart des auteurs comme un mastocyte circulant, le polynucléaire basophile.

Cette cellule a, en effet, été très étudiée depuis 1950 par les Américains et les Scandinaves en particulier. Elle contient, outre de l'héparine ou un corps voisin (MARTIN et ROKA, BEHRENS et collaborateurs) de l'histamine (VALENTINE et coll.) et, chez certains animaux, de la sérotonine (HUMPHREY et coll.). Il est vérifié que cette deuxième substance n'existe en quantité notable dans les basophiles que dans les espèces où les phénomènes anaphylactiques dépendent de ce corps. D'autre part, tout au moins chez l'homme, le basophile contient la plus grande partie de l'histamine sanguine (GRAHAM et coll.).

Tous ces faits semblent montrer la place capitale qu'occupe le polynucléaire basophile dans les phénomènes allergiques, alors que l'éosinophile ne serait plus pour beaucoup que la cellule destructrice d'histamine. D'autre part, les études expérimentales de SHELLEY aux U.S.A. et de PIETTE en France montrent que la libération d'histamine par les histamino-libérateurs classiques (composés 48/80, leechinase, trypsine, molécules à P.M. élevé) s'accompagne d'une dégranulation et parfois d'une destruction du basophile.

Ces expériences donnent une base théorique solide à la méthode de SHELLEY.

Diverses techniques ont été proposées par SHELLEY lui-même et par d'autres. Celle que nous allons décrire est celle qu'utilise le Professeur J. VIALIER. C'est celle indiquée par E. SIDI et J. CHARPIN en France avec quelques très minimes modifications.

2) Technique du test de SHELLEY

a) Conduite de la Réaction. On prélève chez un lapin en bon état, exempt de

suppuration, par ponction à la seringue au niveau d'une veine marginale de l'oreille, deux millilitres de sang que l'on rend incoagulable par adjonction de 0,05 ml d'une solution d'héparine à 25 mg/ml. Après agitation, le mélange est rapidement introduit dans de petits tubes en polyéthylène que l'on prépare à partir de tubulures à perfusion, en soudant à la flamme l'extrémité inférieure. Le diamètre doit être voisin de 1,5 mm. Le remplissage doit être effectué avec soin, sans qu'il persiste de bulles d'air. On centrifuge une dizaine de minutes. On repère alors la couche leucocytaire à la jonction du sérum et des globules rouges. C'est elle que l'on prélève. De multiples aménagements de la technique sont possibles, selon les conditions et l'appareillage dont on dispose, en particulier en ce qui concerne la centrifugation. Il s'agit d'une question de mise au point. Un impératif demeure : la nécessité d'obtenir rapidement les polynucléaires basophiles en bon état de conservation. Nous les prélevons directement dans le tube à l'aide d'une aiguille fine montée sur une seringue aspirant parfaitement.

Pendant la durée de la centrifugation, on prépare des lames de verre parfaitement propres et dégraissées. Elles sont passées à la flamme et recouvertes lorsqu'elles sont encore tièdes du colorant. Il s'agit d'une solution alcoolique de rouge de méthyle préparée extemporanément. A 5 ml d'alcool éthylique absolu, on ajoute 0,6 ml d'une solution-mère préparée d'avance (0,3 % de rouge neutre dans l'alcool éthylique absolu).

Pour chaque épreuve, quatre lames devraient être préparées. La première peut, en réalité, être commune à la série de tests effectués à condition qu'elle soit alors examinée en dernier. Elle comporte uniquement les polynucléaires du lapin, la deuxième, un mélange de polynucléaires et d'une goutte très fine du sérum à étudier, la troisième, un mélange de polynucléaires et d'environ 0,05 ml de la solution d'antigène. Sur une quatrième lame enfin, qui correspond à la réaction proprement dite, les leucocytes sont mis en présence à la fois du sérum à expertiser et de la solution d'antigène, dans les mêmes proportions. Les polynucléaires sont mélangés avec précaution au sérum et à la solution antigénique à l'aide d'une pipette fine. Chaque préparation est immédiatement recouverte d'une lamelle couvre-objet, dont les bords ont été vaselonnés. Cette précaution est destinée à réaliser une chambre close, à éviter ainsi la dessiccation et l'écrasement des basophiles lors de l'examen. Il est certain que lorsque plusieurs tests sont groupés, les témoins peuvent être communs. Il n'est pas nécessaire de les pratiquer en cas de réponse négative puisqu'ils sont destinés à contrôler la réalité de la positivité. Jamais, à l'inverse, une réaction ne sera considérée positive sans que l'on s'entoure de toutes les précautions indispensables. Il faut vérifier l'absence d'altérations des basophiles en présence du sérum seul ou de la solution antigénique et, bien entendu, l'absence d'altérations spontanées. Elles se produisent obligatoirement lors d'un séjour prolongé à la température du laboratoire.

b) Lecture et interprétation des résultats

Les préparations sont examinées à l'objectif à immersion avec un microscope binoculaire. Au bout de quelques minutes, les granulations des polynucléaires basophiles se colorent en rouge brique. Ces éléments se distinguent alors relativement facilement des polynucléaires pseudo-éosinophiles dont les granulations sont volumineuses, arrondies, de teinte jaunâtre. Il faut donc attendre une dizaine de minutes avant d'examiner attentivement la lame.

On note l'aspect des basophiles, la présence ou non d'altérations. C'est là, tous les auteurs y ont insisté, le point délicat. Cette interprétation essentiellement subjective demande un apprentissage assez long. Elle réclame de la part de l'observation une grande habitude, une conscience absolue. Il ne cessera de s'adresser de constantes critiques.

Le Professeur VIALIER du reste a l'habitude de refaire tout test positif lorsque cela est possible une deuxième, éventuellement une troisième, fois. Il ne tient compte que des altérations certaines et indiscutables, retrouvées sur les deux examens. Elles sont d'ordre différent, portant sur la cellule même ou sur les granulations basophiles. Ces dernières perdent leur sphéricité, s'accolent les unes aux autres et deviennent indistinctes. Les limites de la cellule elle-même s'estompent, alors que la paroi s'épaissit et semble devenir rigide et que le noyau s'éclaircit. A un degré extrême, le polynucléaire éclate, les granulations colorées s'échappent de la cellule. On note, dans quelques cas, des amas de granulations basophiles hors de tout élément cellulaire. Il faudra tenir compte de l'aspect morphologique des polynucléaires sur les lames témoins qui ne pourront présenter que quelques altérations mineures, ne portant que sur un très petit nombre d'éléments. Il faudra donc examiner plusieurs dizaines d'éléments et dans des champs différents.

Il sera nécessaire d'avoir sous l'objectif une concentration suffisante de polynucléaires et, par conséquent, un lapin donneur possédant beaucoup de basophiles. La réponse donnée est, en réalité, le résultat d'une discussion et d'un pourcentage relatif des altérations. Le Professeur VIALIER pense néanmoins qu'il est impossible de chiffrer la positivité de la réaction.

c) Sérum et antigène

Le sang du sujet est prélevé stérilement sans précaution particulière et le sérum préparé par centrifugation. Il doit être conservé au réfrigérateur à 0°. Les anticorps présents se conservent alors plus ou moins longtemps en l'absence de contamination microbienne.

Théoriquement, tous les antigènes peuvent être utilisés. Leur préparation est particulièrement facile lorsqu'ils sont solubles dans l'eau ou y acquièrent une dispersion suffisante. Elle est plus délicate lorsqu'il faut utiliser des solvants qui risquent par leur seule présence d'altérer les éléments cellulaires normaux. Pour bon nombre d'antibiotiques, la solution antigénique est de réalisation facile en pratique.

Le Professeur VIALLIER a l'habitude d'utiliser une solution à 1.000 unités ou à 1.000 microgrammes par ml. On peut s'adresser à des concentrations plus élevées. On obtiendrait ainsi un plus grand nombre de résultats positifs, décelant des sensibilisations à seuil de détection plus élevé.

Le Professeur VIALLIER pense alors qu'il faut se méfier d'altérations des cellules par l'antibiotique seul, que révèle l'examen de la lame témoin. Il considère aussi qu'en matière de réaction immunitaire, il suffit de la présence d'une faible quantité d'antigène. L'écueil, là, comme pour les autres tests allergologiques, réside dans une spécificité antigénique très grande et dans le choix de la substance à utiliser. L'organisme est sensibilisé, en réalité, non pas à l'antibiotique administré, mais à des produits de désintégration ou même à des complexes formés avec les constituants de l'organisme. Pour les autres antigènes, la difficulté réside dans la nécessité de solvants qui risquent de les transformer et d'être à l'origine d'altérations des basophiles. Jusqu'à quel point peut-on tenir compte d'altérations plus importantes et plus nombreuses sur la lame d'expertise que sur le témoin antigène ? Il faudra s'adresser à une solution moins concentrée (inférieure au 1/1.000). Une autre difficulté pourra provenir d'une conservation défectueuse de ces solutions antigéniques. Il faudra souvent les renouveler, les conserver au froid, à l'abri de la lumière et de contaminations microbiennes. Ces données doivent rester présentes à l'esprit lorsqu'il s'agit de chimiothérapie antituberculeuse.

3) Discussion

a) Signification et place du test de SHELLEY en immunologie

Il est indispensable de définir la place du test de SHELLEY dans la série des réactions allergiques et des tests immunologiques.

Nous avons adopté comme système de référence la classification proposée par GELL et COOMBS. Ces auteurs distinguent 4 types de réactions allergiques, très schématiquement, on peut les présenter de la façon suivante :

1. Réactions du type I, dites anaphylactiques

Les symptômes cliniques les plus caractéristiques sont l'asthme, l'urticatoire, le choc anaphylactique, parfois généralisé et mortel, parfois localisé, survenant à la suite de l'injection, de l'inhalation ou de l'ingestion d'une substance à laquelle le sujet est sensibilisé.

Ces troubles sont dûs à la réaction d'antigènes (médicaments ou autres) et d'anticorps particuliers appelés volontiers "réagines". Les réagines sont intimement associées ou absorbées passivement sur les membranes des cellules de certains tissus. L'antigène arrivant à leur contact provoque des lésions des cellules qui alors libèrent de l'histamine et d'autres substances comme la 5-Hydroxy-Tryptamine.

Les cellules passivement sensibilisées par les réagines peuvent être des mastocytes et sans doute des basophiles.

Le test de SHELLEY est actuellement un des seuls à pouvoir mettre en évidence ces anticorps, d'où son intérêt.

2. Réactions de type II, dites cytotoxiques

Il s'agit par exemple de cytopénies hématologiques qui surviennent à l'occasion de la prise de certains médicaments par des sujets sensibilisés. L'antigène se fixe sur les cellules sanguines (érythrocytes, plaquettes ou parfois polynucléaires). L'anticorps intervient et provoque la lyse cellulaire. Au cours de ce type de réactions, le complément est habituellement utilisé.

Les réactions sont mises en évidence par le test de COOMBS.

3. Réactions de type III par anticorps précipitants ou complexes toxiques

L'affection la plus caractéristique est la maladie sérique du 9ème jour. Elle résulte de la formation dans le sang, au niveau des parois vasculaires, de complexes antigènes-anticorps précipitants, activés par le complément ; le phénomène d'ARTHUS peut y être rattaché.

La formation du complexe toxique suppose un excès d'antigène dans le sang (maladie sérique) ou dans un tissu (phénomène d'ARTHUS). La réaction de type III est proportionnelle au taux d'anticorps précipitants circulants, ce qui n'est pas le cas de la réaction du type I. D'autre part, les lésions tissulaires sont secondaires à la réaction antigène-anticorps et non immédiatement liées.

Dans la réaction des types I, II, III, l'anticorps est présent ou tout au moins accessible dans le sérum. Ce n'est pas le cas des réactions de type IV.

4. Réactions de type IV ou réactions tissulaires retardées, dites de type tuberculinique

On admet que les anticorps sont intra-cellulaires ou fixés sur les cellules immunologiquement compétentes. La réaction n'est visible qu'après un délai de 24 à 48 heures.

Le test de SHELLEY ne peut être positif que si les anticorps sont présents dans le sérum, et particulièrement dans les réactions du type I.

Il conviendrait aussi de discuter le rôle des basophiles dans les réactions allergiques. Nous pensons que cette discussion est à la limite de notre sujet, aussi nous limiterons-nous les problèmes.

Est-il possible d'admettre que les basophiles et les mastocytes ont des fonctions biologiques voisines sinon identiques ?

Comme le souligne SHELLEY, ces deux types de cellules sont capables de libérer de l'histamine et de l'héparine, argument de valeur à l'appui de l'hypothèse d'une fonction commune. Cependant, MONGAR et SCHILD ne font guère allusion au rôle des basophiles dans leur revue des mécanismes cellulaires de l'anaphylaxie (1962).

D'autre part, de nombreux travaux, notamment ceux de RORSMAN et coll. et de SHELLEY et JUHLIN sont consacrés au rôle possible des basophiles dans les réactions allergiques. Mais que signifie la variation du nombre des basophiles circulants ? Il résulte d'une part de la mise en circulation de basophiles néoformés ou en réserve et, d'autre part, de leur destruction, accompagnée de libération d'histamine. Il se peut que le test de SHELLEY puisse apporter dans ces domaines de nouveaux éléments d'information.

b) Intérêt pratique et difficultés du test de SHELLEY

1. Les avantages de la technique de SHELLEY sont ceux des techniques "in vitro" et d'une technique in vitro qui est relativement simple par rapport aux techniques in vivo en particulier les tests cutanées.

L'observateur travaille ici sur un échantillon de sang et non plus en la

présence nécessaire du malade. L'examen est donc possible à distance, cet examen peut être immédiat ou différé, il peut être répété sur le même échantillon de sang, plusieurs jours, plusieurs semaines de suite. L'examen allergologique devient possible chez des sujets dont la peau est en mauvais état, dont le dermatographe gênerait gravement l'interprétation des tests. De même chez les noirs, il arrive que les réactions cutanées soient d'interprétation très difficile ; chez le petit enfant de même, la peau réagit très mal aux tests cutanés.

C'est donc un premier groupe d'avantages qui tiennent au fait que l'on n'est plus tributaire de l'utilisation de la peau du malade, d'une peau qui traduit avec plus ou moins de fidélité la présence des anticorps circulants.

Un deuxième avantage, le plus important sans doute, réside dans l'innocuité de la technique. Tout le travail de SHELLEY a été déclenché et stimulé par le désir de trouver un moyen inoffensif de poser avec sûreté le diagnostic d'allergie à la Pénicilline. Les allergènes dangereux, et en particulier les médicaments dangereux, peuvent aussi être étudiés sans faire courir au malade les risques qu'un test intradermique pourrait comporter.

Notons enfin que ce test est intéressant dans la mesure où l'allergie médicamenteuse est un domaine difficilement explorable par les tests cutanés.

2. Il nous faut maintenant signaler les difficultés, les défaillances, les inconvénients possibles de cette méthode nouvelle de diagnostic.

Le matériau même qui sert de moyen d'étude dans la technique de ce test, celle utilisant les basophiles de lapin, peut prêter à un certain nombre d'incidents. Certains lapins sont pauvres en basophiles ; ils doivent donc être éliminés. Chez certains lapins, qui ont été en particulier trop souvent ponctionnés, les basophiles deviennent fragiles, dégranulent spontanément.

Il existe également un certain nombre d'erreurs de cause cytologique. L'interprétation même des lésions des basophiles est souvent difficile et demande un opérateur entraîné. Tout ne se résoud pas en effet à une dégranulation, mais il y a certaines modifications morphologiques parfois très importantes. Il ne faut pas oublier que ce qui est appelé une dégranulation est en fait une mort de la cellule et que cette mort s'accompagne de phénomènes parfois très complexes.

Il s'agit d'un test long à réaliser (une heure et plus), qui demande des manipulations délicates.

L'écueil de cette épreuve est sa grande subjectivité et la possibilité d'une grande diversité d'appréciation des constatations effectuées. Il faut que l'opérateur soit toujours le même, qu'il soit très consciencieux, qu'il sache s'entourer de toute une série de réactions témoins.

Par ailleurs, ce test décèle la présence d'anticorps (et seulement qualitativement). Le lendemain d'une violente crise allergique, il a donc de fortes chances d'être négatif. D'autre part, un test positif signifie présence d'anticorps mais non allergie au sens clinique du mot.

Ces derniers points limitent la valeur de ce test.

CHAPITRE III.

LES OBSERVATIONS

Nous présentons à présent, sous forme de tableaux, les 80 observations que nous avons retenues.

A / TABLEAUX DES RESUMES D'OBSERVATIONS

Pour clarifier le texte des observations, nous avons adopté, dans nos tableaux, les abréviations suivantes :

- P.A.S. = Acide para-amino-salicylique.
- I.N.H. = Isoniazide.
- Strepto = Streptomycine.
- Triple = Association de P.A.S., I.N.H., Streptomycine.
- Tbc = Tuberculose.
- Tt = Traitement.
- A B = Antibiotique.
- D = Droit.
- G = Gauche.
- J = Jour.
- B.K. + = Présence de bacilles de Koch dans les crachats (à l'examen direct ou après cultures).
- I.D.d. = Intradermo-réaction pratiquée avec une solution d'antibiotique diluée au 1/10ème dans un soluté physiologique phénique à 5 ‰.
- I.D.p. = Intradermo-réaction pratiquée avec une solution d'antibiotique pure.

nom âge	affection	Trait. Cor antibio tique reçu	manifestations allergiques	modifications du traitement antibiotique	test de SHELLEY	tests cuta nés	conclusions
1 AIM.H. 35 ans	cavernes du L.S.G. BK = ⊕	Triple + Viocine	18ème j. de Viocine = clocher ther- mique.	Arrêt de la viocine.	Viocine } I.N.H. } P.A.S. } Strepto } ⊖	Vio- cine = IDD ++	Viocine non reprise. Reprise de INH et PAS bien tolérée. → Allergie probable à la viocine (IDD : ++).
2 AIN.A. 44 ans	Images ulcéro- caséuses du L.S.G. BK = ⊕	Triple + Viocine	72° j = températ. en plateau à 38°.	Arrêt du PAS.	Strepto = ⊕ INH } PAS } Viocine } ⊖		PAS non repris. Strepto bien tolérée par la suite malgré le Shelley ⊕. → Allergie incertaine.
3 AIS.B. 46 ans	Infiltrations apicale D et axillaire G. BK = 0.	Triple + Trévin tix	3° j = érythème + prurit + clocher thermique + oedème de Quincke.	Arrêt du Tt. A la reprise du PAS, reprise des trou- bles.	INH } PAS } Strepto } ⊖	PAS : IDp ++	Reprise du PAS → Réap- parition des troubles. Autres AB bien tolérés. → Allergie certaine au PAS.
4 ALI. A. D. 31 ans	Infiltrat axillaire D. BK = ⊕	Triple + Tréca- tor Viocine	13° j. = vertiges et nausées après perfusions I.V. de PAS.	PAS remplacé par Trécator. Ce der- nier entraîne des trou- bles digestifs → arrêt du Tréca- tor. Puis strepto remplacé par Vio- cine.	INH } Strepto } Trécator : très dou- teux.	INH) PAS ⊖ Str	PAS non repris. Autres AB - bien tolérés. → allergie indéter- minée.
5 AMA.F. 38 ans	Foyer apical excavé du LSD. BK = 0.	Triple	40° j = apparition de plusieurs clo- chers thermiques 2 j après l'arrêt de la corticothé- rapie.	arrêt du tt. A la reprise du PAS → reprise des clochers ther- miques.	INH } PAS } Strepto } ⊖		La reprise du PAS en- traîne la réapparition des clochers thermiques. Autres AB bien tolérés. → Allergie certaine au PAS.

nom âge	affection	Trait. AB reçu	Cor tico thé rapie	manifestations allergiques	modifications du traitement AB	tests de SHELLEY	tests cuta nés	conclusions
6 AMI.M. 38 ans	Caverne du LSD. BK = ⊕	Triple + Trévin tix		50° j = apparition d'un eczéma.	Arrêt de la strep- to.	INH PAS Strepto } ⊖		Strepto non reprise. Autres AB bien tolérés. → <u>Allergie clinique- ment probable à la strepto.</u>
7 ARM.E. 64 ans	Infiltrat du LSD. BK = 0.	Triple + Viocine Trévin tix		20° j = éruption → 45° j = clocher thermique →	Tt poursuivi. Arrêt du Tt. A la reprise de l' INH → réapparition du clocher thermi que.	INH PAS Strepto } ⊖		La reprise de l'INH entraîne un nouveau clocher thermique. Autres AB bien tolérés. → <u>Allergie certaine à l'INH.</u>
8 ASS.M. 25 ans	Caverne axillaire G. BK = ⊕.	Triple + Trévin tix, Viocine Tréca- tor		60° j : éruption → 80° j : clochers thermiques →	Tt poursuivi. L'arrêt du Tré- vintix entraîne im- médiatement la dis- parition de la tem- pérature.	PAS Trévin tix } ⊖	PAS : Trévin tix } ⊖	Trévin tix non repris. Autres AB bien tolérés. → <u>Allergie cliniquement probable au Trévin tix.</u>
9 BAA.B. 22 ans	Cavernes du LSD et du LSG. BK = ⊕	Triple + Viocine	+	26° j = éruption prurigineuse 40 j après l'arrêt de la corticothérapie.	Arrêt de la Viocine	INH PAS Strepto Viocine } ⊖	Vio cine IDD +++	Viocine non reprise. Autres AB bien tolérés. → <u>Allergie probable à la Viocine (IDD : +++)</u>
10 BAR.S. 24 ans	Primo-infection Tbc. BK = 0.	Triple		25° j = clocher thermique.	Arrêt du Tt. A la reprise du PAS → Réapparition du clocher thermique à 4 reprises.	INH PAS Strepto } ⊖		La reprise du PAS (4 fois) entraîne la réapparition d'un clocher thermique → <u>Allergie certaine au PAS.</u>

nom âge	affection	Trait. AB reçu	Cor. tico théra pie	manifestations allergiques	modifications du traitement AB	tests de SHELLEY	tests cuta nés	conclusions
11 BEL.Y. 45 ans	Opacité du sommet D qui se révéla n'être qu'un arté fact radiologique BK = 0.	Triple	+	7° j = éruption + clocher thermique sous cortancyl.	Arrêt du PAS → une certaine amé lioration	PAS Strepto		PAS non repris. Autres AB bien tolé- rés. → Allergie incertaine au PAS.
12 BEL.M. 44 ans	Pleurésie G Tbc + nodules du som met G. BK = 0.	Triple + Viocine	+	44° j = 2 j après l'arrêt du cortan cyl → clocher ther mique après perfu sion de PAS pen dant 4 j.	Arrêt du PAS → disparition de la température.	PAS : INH } Strepto } ⊕ ⊖		→ Allergie certaine au PAS (cliniquement et Shelley ⊕).
13 BEL.P. 38 ans	Caverne du Fowler D. BK = ⊕.	Triple	+	58° j = éruption eczématiforme, 52 j après l'arrêt de la corticothé rapie.	arrêt du Tt. A la reprise du PAS, réapparition de l'eczéma.	PAS : INH } Strepto } ⊕ ⊖	INH } PAS } Str. } ⊖	Nouvel eczéma à la reprise du PAS → allergie certaine au PAS.
14 BER.A. 53 ans	Cavernes multiples du LID, du LSD et du LIG. BK = ⊕.	Triple + Tréca tor		70° j = érythème avec prurit après perfusion IV de PAS.	Arrêt du PAS.	PAS = INH } Strepto } ⊕ ⊖		PAS non repris. Autres AB bien tolérés → Allergie probable au PAS (cliniquement et Shelley ⊕).
15 BEU.G. 41 ans	Caverne du LSG. BK = ⊕.	Triple		66° j = éruption prurigineuse + température.	Arrêt du Tt. A la reprise du PAS, nouvelle éruption.	INH : PAS } Strepto } ⊕ ⊖	Str. IDp ++ INH } PAS } ⊖	Nouvelle éruption à la reprise du PAS. Autres AB bien tolérés malgré le Shelley ⊕ à l'INH et l'IDp ⊕ à la Strepto. → Allergie probable à la strepto.

nom âge	affection	Trait. AB reçu	Cor tico stéroï dique	manifestations allergiques	modifications du traitement AB	tests de SHELLEY	tests cuta nés	conclusions
16 BIL.J. 33 ans	Caverne du LSD. BK = ⊕.	Triple		50° j = grosse éruption urticaire ne après Strepto IM + température.	Arrêt de la Strep to.	Strepto: ⊕ INH } PAS } ⊖		Strepto non reprise. Autres AB bien tolé rés. → <u>Allergie pro bable à la Strepto.</u>
17 BOU.K. 44 ans	Condensation exca vée du LSG. BK = ⊕.	Triple	+	68° j = éruption + température à 38°, 10 j après l'arrêt de la cor ticothérapie.	Arrêt du PAS.	INH : ⊕ PAS : ⊖	Str. ++ IDP ++ INH } ⊖ PAS }	PAS non repris. Au tres AB bien tolérés. malgré le Shelley ⊕ à l'INH et l>IDP ⊕ à la Strepto → <u>allergie probable au PAS.</u>
18 BRO.L. 68 ans	Cicatrices Tbc du LSD. BK = 0.	Triple		40° j = éruption 3 j après un li pidol.	Arrêt du Tt. Puis après PAS IV quel ques étournelements → arrêt du PAS.	INH } PAS } Strepto } Iode : ⊕		PAS non repris. Autres AB bien tolé rés. → Allergie incertaine au PAS mais probable à l'iode.
19 COR.J. 45 ans	Infiltrats des sommets. BK = 0.	Triple		40° j = clocher thermique.	Arrêt du PAS.	PAS : ⊕ INH } Strepto } ⊖		PAS non repris. Autres AB bien tolé rés → <u>allergie pro bable au PAS (clini quement et Shelley ⊕)</u>
20 COR.S. 33 ans	Infiltrat pneumo nique du LSD. BK = 0.	Triple	+	40° j = clocher thermique à l'ar rêt du cortancyl.	Arrêt du Tt. Puis reprise des AB qui sont bien tolérés.	Strep: ⊕ INH } PAS } ⊖		Trait. repris et bien toléré → <u>allergie incertaine.</u>
21 DEC.A. 44 ans	Tbc macronodulaire excavée. BK = ⊕.	Triple	+	40° j = choc à l'arrêt du cortan cyl.	Arrêt du PAS.	Strep: ⊕ INH } PAS } ⊖	Strepto: ⊕ IDP ++ PAS ⊖	PAS non repris. Strepto bien tolérée, malgré les tests ⊕ → <u>allergie incertaine</u>

nom âge	affection	Traitement AB reçu	Cor- tico- thé- rapie	manifestations allergiques	modifications du traitement AB	tests de SHELLEY	tests cuta- nés	conclusions
22 DEM.L. 35 ans	Infiltration exca- vée du Fowler G. BK = 0.	Triple		12° j = clocher thermique.	Arrêt du PAS. A la reprise du PAS, nouveau clo- cher thermique.	INH : $\oplus$ PAS : $\ominus$	PAS : $\oplus$ IDp : $\oplus$ Str : $\ominus$ →	Nouveau clocher ther- mique à la reprise du PAS. INH bien to- lérée malgré le Shelley $\oplus$. Allergie certaine au PAS.
23 DIO.G. 45 ans	Tbc largement exca- vée du poumon G avec atteinte du poumon D. BK = $\oplus$	Triple		20° j = éruption.	Poursuite du Tt.	INH PAS Strepto } $\ominus$		Tt poursuivi et bien toléré. → allergie incertaine.
24 DUC.A 44 ans	Tbc excavée bila- térale. BK = $\oplus$.	Triple + Tréca- tor, Cyclo- sérine	+	90° j = tempé- rature irrégulière avec poussées fébriles sous corticoïdes.	Tt souvent modi- fié mais sans qu'il n'apparais- se de relation notable entre arrêt, reprise du Tt et troubles	Strep : $\oplus$ INH PAS } $\ominus$	Strepto IDp : +	Strepto poursuivie et bien tolérée malgré le Shelley $\oplus$ et IDp $\oplus$ → allergie incertaine.
25 DUC.C. 48 ans	Infiltrat du LSG. BK = 0.	Triple + Viocine Tréca- tor		9° j = éruption.	Arrêt du Tt. A la reprise du PAS, réapparition de l'éruption.	PAS : $\oplus$ INH Strepto } $\ominus$ Viocine Trécator		Réapparition de l'é- ruption à la reprise du PAS. Autres AB bien tolérés. → allergie certaine au PAS.
26 DUR.A. 52 ans	Tbc excavée bila- térale. BK = $\oplus$.	INH Strept. Trévin- tix	+	8° j = à l'arrêt de la corticothé- rapie (car hémorragie digestive). Tempé- rature subfébrile.	Tt poursuivi.	INH Strepto } $\ominus$ Trévin.		Tt poursuivi et bien supporté par la sui- te. → Allergie incer- taine.

age nom	affection	Trait. AB reçu	Cor pico thé rapie	manifestations allergiques	modifications du traitement AB	tests de SHELLEY	tests cuta nés	conclusions
27 ECA.G. 18 ans	Infiltrat du som met D. BK = 0.	Triple		21° j = choc avec température après PAS IV.	Arrêt du PAS.	Strepto; INH } PAS } .	INH } Str. } ⊖	PAS non repris. Strepto bien tolérée malgré le Shelley ⊕ → <u>allergie clinique</u> → <u>ment probable au</u> <u>PAS.</u>
28 FAH.S. 26 ans	Caverne du LSD. BK = ⊕.	Triple + Viocine Trévin tix		34° j = éruption après viocine IM.	Arrêt de la vio cine.	INH : ⊕		Viocine non reprise, INH bien tolérée malgré le Shelley ⊕ → <u>allergie incertai</u> <u>ne à la viocine.</u>
29 FER.M. 19 ans	Infiltrat pneumo nique du LSD. BK = ⊕.	Triple + Tréca tor		47° j = clocher thermique.	L'arrêt du PAS IV → arrêt de la température.	INH } PAS } Strepto } ⊖	PAS : ⊖	PAS non repris. Autres AB bien tolé rés. → <u>Allergie incer</u> <u>taine au PAS.</u>
30 FIL.A. 63 ans	Caverne du LSD. BK = ⊕.	Triple + Tréca tor		53° j = clocher thermique à 39° à 3 reprises après perfusion de PAS + choc à la 3ème reprise.	Arrêt du PAS.	INH } PAS } Strepto } ⊖		Clochers thermiques et choc à la reprise du PAS. Autres AB bien tolérés. → <u>Allergie certaine au</u> <u>PAS.</u>
31 GAR.P. 47 ans	Infiltrats des LSD et LSG. BK = ⊕.	Triple		66° j = éruption + prurit après perfusion de PAS.	Arrêt du PAS.	PAS : ⊕ INH } Strepto } ⊖	± PAS ⊖	PAS non repris. Autres AB bien tolé rés. → <u>Allergie</u> <u>probable au PAS.</u>
32 GAR.R. 34 ans	Infiltrat du LSG et pleurésie G. BK = 0.	Triple	+	50° j : à l'arrêt de la corticothé rapie → éruption prurigineuse.	Arrêt de la strep to. A la reprise de la strepto, nouvelle éruption.	strepto; INH } PAS } ⊖	Strepto IDd+++	→ <u>Allergie certaine</u> <u>à la Strepto (clini</u> <u>quement et tests ⊕).</u>

age nom	affection	Trait. AB reçu	COR tico thé rapie	manifestations allergiques	modifications du traitement AB	Tests de SHELLEY	tests cuta nés	conclusions
33 GEN.G. 50 ans	Infiltrat du LSD. BK = ⊕.	Triple + Trévin tix		56° j : clocher thermique après PAS IV. Récidive 2 j plus tard.	Arrêt du PAS.	INH } PAS } Strepto } ⊖		PAS non repris. Autres AB bien tolé rés. → Allergie cliniquement probable au PAS.
34 GHE.K. 32 ans	Infiltrat du Fow ler G et ensemence ment bronchogène. BK = ⊕.	Triple	+	67° j : éruption urticarienne, 16 j après l'arrêt de la corticothérapie	Arrêt du Tt. Puis reprise du Tt qui est bien toléré.	Strepto : test douteux } INH } PAS } ⊖	INH } PAS } Str. } ⊖	Tt repris et bien toléré. → allergie incertai ne.
35 GIR.A. 34 ans	Infiltrat pneumo nique du LSD. BK = 0.	Triple		28° j : éternue ments + hydorrhée Ces troubles cèdent à l'arrêt du PAS IV.	Arrêt du PAS.	PAS : ⊖		PAS non repris. Autres AB bien tolé rés. → Allergie incer taine au PAS.
36 GOU.M. 63 ans	Tbc rénale G + miliaire Tbc. BK urines = ⊕.	Triple + Tréca tor	+	40° j : température à l'arrêt des cor ticofides à plusieurs reprises.	Tt poursuivi.			Tt poursuivi et bien toléré. → allergie incertai ne.
37 HAD.B. 60 ans	Foyer rond du som met G. BK = 0.	Triple + Viocine		3° j de Viocine : décalage thermique et température en plateau durant 6 j.	L'arrêt de la Vio cine → normalisa tion de la tempé rature.	Viocine: ⊕ INH } PAS } Strepto } ⊖		→ Allergie certaine à la Viocine (clini quement et Shelley ⊕)
38 JAC.E. 61 ans	Cavité du sommet G. BK = 0.	Triple		9° j : malaise pro gressif + éruption scarlatiniforme + température à 39°. Avait reçu de la Strepto 1 an aupa ravant.	Arrêt du Tt. La reprise de la str epto → éruption + clocher thermique.	PAS : ⊕ Strepto: ⊖	Strepto IDp: ++	→ Allergie certaine à la strepto (clini quement et IDp +).

age nom	affection	Trait. AB reçu	Cor. tioo thé rapie	modifications du traitement AB	modifications du traitement AB	Tests de SHELLEY	tests cuta nés	conclusions
39 JOM.S. 82 ans	Infiltrats du LSD. BK = ⊕.	INH PAS Viocine Trévint Piazoline		47° j : manifestations imprécises, lourdeur des jambes...	Arrêt du Tt. Trévintix poursuivi seul.	INH } ⊖ PAS } Viocine : quelques altérations.		→allergie incertaine
40 KHA.A. 34 ans	Infiltrat du LSD. BK = 0.	Triple		50° j : éruption + prurit.	Tt poursuivi.	INH : ⊕ PAS } Strepto } ⊖		Le malade quitte le service 1 j après l'apparition des signes cutanés. → Allergie indéterminée
41 KIR.K. 47 ans	Infiltrat excavé du LSD. BK = ⊕.	Triple		57° j : éruption scarlatiniforme + prurit.	Tt poursuivi. Atténuation de l'éruption par les antihistaminiques.	Strepto : quelques altérations } INH } ⊖ PAS }	INH : IDp: + PAS } ⊖ Str. }	→Allergie probable mais indéterminée car il n'a pas été fait d'arrêt puis de reprise successive des AB.
42 LAC.M. 62 ans	Cavernes des LSG et LSD. BK = ⊕.	Triple + Viocine Trécat		60° j : température à 39°.	Arrêt du Tt. chute thermique. PAS et strepto non repris. Tt avec INH, viocine Trécat.	Viocine : ⊕ INH } PAS } Strepto } ⊖		INH bien tolérée ainsi que la Viocine (malgré le Shelley ⊕ et le Trécat) → allergie incertaine au PAS ou à la Strepto
43 LAN.J. 63 ans	Pleurésie G. Tbc. BK = 0.	Triple		10° j : température à 38°.	Arrêt de la strepto.	Strepto: ⊕ INH } PAS } ⊖	Strep to : ⊖	Strepto non reprise. Autres AB bien tolérés → <u>allergie probable à la strepto</u> (cliniquement et Shelley ⊕).
44 LOP.J. 49 ans	Tbc ganglionnaire bronchique. BK = ⊕.	Strepto Kanamycine Piazoline Rifomycine		130° j : malaise imprécis.	Tt poursuivi.	Kanamycine ⊕ Piraldina } Rifocine } Strepto }		Kanamycine poursuivie sans incident malgré le Shelley ⊕. → Allergie incertaine.

age nom	affection	Trait. AB reçu	Cor tico thé rapie	manifestations allergiques	modifications du traitement AV	tests de SHELLEY	tests cuta nés	conclusions
45 MAD.A. 57 ans	Infiltration hété rogène du LSD. BK = 0.	Triple		10° j : prurit gé néralisé après perfusion de PAS.	Tt poursuivi. Atté nuation du prurit avec le sandostène	PAS : $\oplus$ INH } Strepto } $\ominus$	PAS: $\ominus$	Tt poursuivi mais prurit persistant malgré les antihista miniques. $\rightarrow$ Allergie probable au PAS (cli niquement et Shelley $\oplus$).
46 MAR.B. 18 ans	Infiltrat du LSD. BK = 0.	Triple + Trévin tix		55° j : éruption.	Arrêt du Tt. A la reprise de l'INH $\rightarrow$ nouvelle érup tion.	Strepto: $\oplus$ INH } PAS } $\ominus$	Strepto: IDP: +	Nouvelle éruption à la reprise de l'INH. Strepto bien tolérée, malgré les tests $\oplus$ $\rightarrow$ allergie certaine à l'INH.
47 MAR.A.	Cavernes des LSD, LIG et du Fowler D. BK = $\oplus$.	Triple + Tréca tor		70° j : érythème prurigineux et desquamant.	PAS poursuivi puis finalement arrêté après 15 j $\rightarrow$ amélioration.	Strepto: $\oplus$ INH } PAS } $\ominus$		Le malade a été mieux après l'arrêt défini tif du PAS. Strepto bien tolérée malgré le Shelley $\oplus$. $\rightarrow$ allergie clinique ment probable au PAS.
48 MAR.I. 23 ans	Caverne du LSD. BK = $\oplus$.	Triple	+	A l'arrêt du cor tancyl à la 55° perfusion de PAS $\rightarrow$ prurit généralisé sans éruption.	Arrêt du Tt. Sa reprise est bien tolérée.	INH } PAS } $\ominus$		PAS repris et bien toléré. $\rightarrow$ allergie incertai ne.
49 MAR.F. 54 ans	Caverne du LSG. BK : $\oplus$	INH PAS Viociné Tréca tor	+	28° j : vomissements après la prise du Trécator, sous corticoïdes.	Arrêt du Tt. Sa reprise est bien tolérée.	Trécator: $\oplus$ Viocine : $\ominus$		Trécator bien toléré par la suite avec les antihistaminiques malgré le Shelley $\oplus$ $\rightarrow$ allergie incertaine.

nom age	affection	Trait. AB reçu	Cor- tico- thé- ra- pie	manifestations allergiques	Modifications du traitement AB	Tests de SHELLEY	Tests cuta- nés	Conclusions
50 MAR.F. 56 ans	Cavernes multiples dans les 2 champs pulmonaires. BK = ⊕.	Triple	+	113° j : choc + érythème générali- sé après PAS IV, sous corticoïdes.	Arrêt du Tt. (ar- rêt des extraits de foie). Reprise des AB bien tolé- rée.	INH } PAS } Strepto } ⊖		PAS repris et bien toléré. En fait, il s'agissait d'une al- lergie au foie lyo- philisé. → Allergie incertai- ne aux antitubercu- leux.
51 MAS.A. 37 ans	Tbc nodulaire du LSD. BK = ⊕.	Triple + Tréca- tor		57° j : eczéma après PAS IV.	Arrêt du Tt. A 2 reprises du PAS → eczéma.	PAS : ⊕ INH } Strepto } ⊖		→ Allergie certaine au PAS (cliniquement et Shelley ⊕).
52 MAT.J. 67 ans	Infiltrat du som- met D. BK = ⊕.	Triple + Viocine		84° j : éruption qui cède à l'arrêt de la strepto.	Arrêt de la Strep- to.	Strepto : quelques altérations INH } PAS } ⊖		Strepto non reprise. Autres AB bien tolé- rés. → Allergie probable à la strep- to (cliniquement et Shelley altéré).
53 MEG.F. 27 ans	Infiltrat du LSD. BK = ⊕.	Triple + Tréca- tor		37° j : éruption.	Arrêt du PAS → amélioration. Puis PAS repris et to- léré avec les cor- ticoïdes, PAS rem- placé par le Pa- salca qui n'est pas toléré (vomis- sments).	PAS : ⊕ INH } Strepto } ⊖		INH et Strepto bien tolérés. PAS repris sous corticoïdes mais Pasalca non to- léré. → Allergie probable au PAS (cli- niquement et Shelley ⊕).
54 MES.M. 25 ans	Infiltrat du som- met G + pleurésie. BK = ⊕.	Triple + Tréca- tor	+	65° j : érythème + prurit après perfusion de PAS (25 j après l'ar- rêt de la cortico- thérapie).	Arrêt du PAS. A la reprise du PAS nouvelle éruption	PAS : ⊕ INH } Strepto } ⊖		INH et Strepto bien tolérés. → allergie certaine au PAS (cliniquement et Shelley ⊕).

nom âge	affection	Trait. AB reçu	Cor tico thé rapie	manifestations allergiques	Modifications du traitement AV	Tests de SHELLEY	tests cuta nés	conclusions
55 NOT.G. 43 ans	Foyers opaques du Fowler G. BK = ⊕.	Triple		78° j : éruption eczémateiforme + prurit.	Tt poursuivi.	PAS : ⊕ INH } Strepto } ⊖	INH } PAS } ⊖ Str. } ⊖	Tt poursuivi et bien toléré avec les anti histaminiques. → Allergie incertaine.
56 PAS.J. 72 ans	Infiltrat du LSD. BK = ⊕.	Triple		72° j : éruption.	Arrêt de la Strep to → arrêt de l'éruption.	Strepto: ⊕ INH } PAS } ⊖		Strepto non reprise. INH et PAS bien tolé rés. → Allergie pro bable à la strepto (cliniquement et Shelley ⊕).
57 PED.L. 42 ans	Opacité hétérogène du LSD. BK = 0.	Triple		11° j : éruption scarlatiniforme.	Tt poursuivi.	INH } PAS } ⊖ Strepto } ⊖	INH } PAS } ⊖ Stre.	Tt poursuivi et bien toléré avec les anti histaminiques. → allergie incertai ne.
58 PER.J. 43 ans	Caverne du Fowler D. BK = ⊕.	Triple		6° j : bouffées de chaleur après la Strepto IM.	Tt poursuivi.	Strepto: ⊖		Tt poursuivi. Puis le malade quitte le ser vice avec décharge. → Allergie incertai ne.
59 PER.A. 37 ans	Infiltrat nodulai re du LSD. BK = 0.	Triple		6° j : prurit gé néralisé sans érup tion.	Tt poursuivi.	Strepto : test douteux INH } PAS } ⊖	INH } PAS } ⊖ Str. } ⊖	Tt poursuivi et bien toléré. → allergie incertaine
60 PER.Y. 40 ans	Caverne du LIG. BK = ⊕.	INH Viocine Trévin tix		30° j : éruption.	Arrêt du Tt. Sa Sa reprise est bien tolérée.	Trévin: ⊕ INH } Viocine } ⊖		Tt poursuivi et bien toléré. Trévin tix bien supporté malgré le Shelley ⊕. → allergie incertai ne.

age nom	affection	Trait. AB reçu	Cor tico thé rapie	manifestations allergiques	modifications du traitement AB	Tests de SHELLEY	tests cuta nés	conclusions
61 POR.S. 38 ans	Caverne du sommet G. BK = ⊕	Triple + Viocine Tréca tor		100° j : oedème de Quinke, avec dys pnée après strepto IM, qui cède avec les corticoïdes.	Arrêt de la strepto	INH } ⊕ Strepto } Tréca : ⊖		Strepto non reprise. INH bien toléré mal gré le Shelley ⊕. → Allergie probable à la Strepto (clini quement et Shelley ⊕)
62 RAB.C. 27 ans	Infiltrat du LSD et du Fowler D. BK = ⊕	Triple		14° j : éruption atténuée par le sandostène. 55° j : gastralgies → Tt poursuivi au cours d'une per fusion de PAS.	→ Tt poursuivi avec sandostène.	PAS : ⊕ INH } ⊖ Strepto }		Tt poursuivi et tolé ré avec les antihi staminiques. → Allergie probable au PAS (cliniquement et Shelley ⊕).
63 RAH.C. 19 ans	Tbc diffuse du poumon D. BK = ⊕	Triple + Tréca tor Viocine	+	23° injection de Viocine → éruption qui cède à l'arrêt de la Viocine 23 j après l'arrêt de la corticothérapie	Arrêt de la Viocine.	Viocine : ⊕ INH } ⊖ PAS }		Viocine non reprise. Autres AB bien tolé rés. → Allergie certaine à la viocine (cliniquement et Shelley ⊕).
64 ROC.J. 58 ans	Infiltrat du LSG. BK = 0.	Triple		Malaise imprécis.	Tt poursuivi.	INH } ⊖ PAS } Strepto : ⊕		Strepto bien tolérée malgré le Shelley ⊕ → allergie incer taine.
65 SAB.S. 53 ans	Caverne du Fowler D et ensemencement bronchogène bila téral. BK = ⊕	Triple		16° j : frissons et clocher fébril à 38°2 après per fusion de PAS.	Arrêt du Tt. A la reprise du PAS, ré apparition des mê mes troubles.	PAS : test douteux INH } ⊖ Strepto }	PAS: ⊖	→ allergie clinique ment certaine au PAS.
66 SAI.V. 64 ans	Infiltrats des LSD et LSG. BK = ⊕	INH Strepto Tréca tor	+	12° j : érythème psoriasique qui cède de avec le cortan cyl.	Arrêt de la strepto	INH } ⊖ Strepto }		Strepto non reprise. Autres AB bien tolé rés. → Allergie in certaine à la Strepto

âge nom	affection	Trait. AB reçu	Cor. tico thé rapie	manifestations allergiques	modifications du traitement AB	Tests de SHELLEY	Tests cuta nés	Conclusions
67 SAL.A. 44 ans	Caverne du LSD avec ensemencement bronchogène bila téral. BK = ⊕.	Triple	+	52° j : 48 h après l'arrêt des corti coïdes → éruption morbilliforme + prurit + tempéra ture.	Arrêt du Tt. La reprise de la Strepto → nouvel le éruption.	INH : ⊕ PAS } Strepto } -	Strepto: ⊕ IDp: ⊕ INH: ⊖	INH bien toléré mal gré le Shelley ⊕. → <u>allergie clinique</u> <u>ment certaine à la</u> <u>strepto.</u>
68 SAU.A. 39 ans	Infiltrat des LSD et LSG. BK = ⊕.	Triple		60° j : éruption eczématoïforme + clocher thermique.	Arrêt du Tt. A la reprise du PAS → nouvel accès érup tif.	PAS : ⊕ INH } Strepto } -	Strepto: ⊕ IDd: +	Strepto bien tolérée malgré IDd + → <u>allergie clinique</u> <u>ment certaine au PAS.</u>
69 SEO.J. 51 ans	Caverne du LSD. BK = ⊕.	Triple + Viocine Tréca tor	+	8° prise de Tréca tor puis à la 11° → clocher thermi que sous corticoï des.	Arrêt du Trécat	PAS } Strepto } Trécat } -		Trécat non repris. Autres AB bien tolé rés → <u>allergie cli</u> <u>niquement probable</u> <u>au Trécat.</u>
70 SER.G. 16 ans	Infiltrat du LSG. BK = ⊕.	Triple		39° j : éruption urticarienne.	Tt poursuivi avec sandostène qui en traîne une atténua tion de l'éruption	Strepto: ⊕ INH } PAS } -	Strepto: ⊖	Tt poursuivi et tolé ré avec les antihis taminiques → aller gie indéterminée.
71 SIL.S. 53 ans	Condensation ré tractée du LSG. BK = 0.	Triple + Viocine		Petit épisode de dyspnée après une perfusion de PAS.	Tt poursuivi.	INH } Strepto } PAS } -		Tt poursuivi et bien toléré. → Allergie incertaine
72 SZY.V. 44 ans	Silicose. BK = 0.	INH Pasalca Strepto		9° j : éruption scarlatiniforme.	Arrêt du Tt. La re prise du Pasalca éruption + tem pérature.	PAS : + INH } Strepto } -		→ <u>allergie clinique</u> <u>ment certaine au</u> <u>Pasalca.</u>

nom âge	affection	Trait. AB reçu	Cor. tico thé rapie	manifestations allergiques	modifications du traitement AB	tests de SHELLEY	tests cuta nés	conclusions
73 THE.E. 56 ans	Infiltrats nodu laires du LSD. BK = ⊕.	Triple + Viocine Tréca tor		100° j : tachycar die + sueurs + tem pérature après Strepto IM. Puis à plusieurs reprises réapparition des mêmes symptômes 1/2 h après la strepto IM.	Arrêt de la strepto.	Strepto: ⊕ INH = ⊖		Strepto non reprise. Autres AB bien tolé rés → <u>allergie certai ne à la strepto (cli nique et Shelley ⊕).</u>
74 THE.G. 23 ans	Foyer rond excavé du LSD. BK = ⊕.	Triple + Tréca tor		24° j : clocher thermique après perfusion de PAS.	Arrêt du PAS.	INH } PAS } Strepto } ⊖	INH } PAS } Str. } ⊖	PAS non repris. Autres AB bien tolérés. → <u>allergie clinique ment probable au PAS.</u>
75 VAU.J. 59 ans	Pyo pneumothorax BK = ⊕.	Triple + Viocine Tréca tor	+	Petit malaise au cours d'une perfu sion de PAS.	Poursuite du Tt.	PAS } Strepto } ⊖		Tt poursuivi et bien toléré. → Allergie incertaine.
76 VEA.G. 33 ans	Cavernes des 2 sommets. BK = ⊕.	Triple + Tréca tor		14° j : plusieurs accès fébriles après PAS IV.	Arrêt du PAS. La reprise du PAS → réapparition d'accès fébriles.	Strepto: ⊕ INH } PAS } ⊖		Strepto bien tolérée, malgré le Shelley ⊕ → <u>allergie clinique ment certaine au PAS.</u>
77 VER.R. 41 ans	Caverne du Fowler D et infiltrations des 2 champs pul monaires. BK = ⊕.	Triple		70° j : éruption de type polymorphe	Poursuite du Tt.	INH : ⊕ PAS } Strepto } ⊖	INH } PAS } Str. } ⊖	Tt poursuivi et bien toléré. → <u>allergie incertai ne.</u>
78 VID.M. 27 ans	Caverne du LSD. BK = ⊕.	Triple + Tréca tor		100° j : douleurs abdominales à la prise du PAS.	Poursuite du Tt.	INH } PAS } Strepto } ⊖		Tt poursuivi et bien toléré. → Allergie incertaine.

nom âge	affection	Trait. AB reçu	Cor tico thé rapie	manifestations allergiques	modifications du traitement AB	tests de Shelley	tests cuta nés	conclusions
79 ZAG.S. 28 ans	Caverne du LSG et ensemencement bronchogène du LSG. BK = ⊕.	Triple + Viocine	+	64° j : éruption à l'arrêt du cortan cyl.	Poursuite du Tt.	INH } PAS } Strepto } ⊖		Tt poursuivi et bien toléré. → allergie incertai ne.
80 ZAM.E. 25 ans	Infiltrations étendues, exca vées du LSG et du Fowler G. BK = ⊕.	Triple		Eternuements après une perfusion de PAS.	Poursuite du Tt.	INH } PAS } Strepto } ⊖		Tt poursuivi et bien toléré. → allergie incertai ne au PAS.

B / DISCUSSIONS

1) Les manifestations cliniques rencontrées :

Elles sont résumées dans le tableau n° 1.

Tableau n° 1 : manifestations cliniques

(	Température	20	)
(	Manifestations cutanées	32	)
(	Température et éruptions cutanées	11	)
(	Choc avec parfois clocher thermique	5	)
(	Oedème de Quincke et dyspnée laryngée	1	)
(	Divers (éternuements, vomissements, douleurs abdominales, arthralgies, malaises, ..)	11	)

Nous avons classé à part quelques cas où une température élevée s'associait à des éruptions cutanées importantes.

Nous avons compris dans le groupe "manifestations cutanées" 3 cas de prurit généralisé sans éruption.

Nous avons classé dans le groupe "divers" des cas douteux où l'allergie n'était peut-être pas en cause.

Un premier examen nous permet de dire que température et signes cutanés sont les manifestations cliniques les plus fréquemment rencontrées.

2) Les traitements en cours :

Les malades de ces 80 observations ont reçu tous une poly-antibiothérapie antituberculeuse, le plus souvent triple, quelquefois quadruple.

Le plus souvent, il s'agissait de l'association Streptomycine IM - PAS IV et INH partie en IV, partie en IM. Quelquefois, le malade recevait Streptomycine, PAS, INH et 1314 ou 1321. Quelquefois, le traitement faisait appel à d'autres médicaments antituberculeux.

Sur les 80 malades, 77 ont reçu de la Streptomycine, 79 de l'INH, 76 du PAS, 23 du 1314, 22 de la Viomycine, 10 du 1321, 2 de la Piazoline, 1 de la Cyclosérine, 1 de la Kanamycine et 1 de la Rifocine.

3) Recherche du médicament responsable de l'accident allergique :

C'est évidemment par l'étude des effets des arrêts et reprises des différents médicaments en discussion que l'on a pu acquérir la certitude la meilleure de la responsabilité de l'un deux.

- a.- Dans 23 cas (sur 80), nous avons pu obtenir cette certitude absolue. L'accident clinique a eu lieu à plusieurs reprises, la première fois avec un traitement triple ou quadruple, puis à une ou deux reprises ensuite avec un seul médicament. Ensuite, les deux ou trois autres médicaments ont pu être repris et poursuivis sans incident.
- b.- Dans 21 cas (sur 80), sans être aussi absolu, nous considérons que la responsabilité d'un des médicaments est extrêmement probable. Le malade a eu un accident clinique allergique avec un traitement triple. Après arrêt de tout traitement et les troubles ayant disparu, deux des trois ont été réintroduits, l'un après l'autre sans incident et le dernier considéré comme très probablement allergisant a été abandonné.
- c.- Mais dans 36 cas (sur 80), il n'a pas été possible de conclure. Certains de ces accidents ne sont peut-être pas des manifestations allergiques (intolérance, petits troubles majorés par un contexte psychique...). Certains sont probablement des accidents allergiques aux médicaments annexes ; il n'a pas été possible de le préciser. Mais, dans plusieurs cas, après hésitations, le traitement triple, en cours au moment des incidents "allergiques" a pu être repris sans incident. Dans quelques cas, un traitement antihistaminique a été fait et a permis la tolérance du traitement antibiotique sans qu'on puisse conclure à un rôle allergisant ou non des antibiotiques.

Nous n'avons donc retenu comme "allergie déterminée" que les cas de certitude ou de très forte probabilité, soit 44.

Les tableaux n° 2 et 3 indiquent quels étaient les médicaments responsables et quels étaient les tableaux cliniques réalisés par ces différents médicaments.

(voir tableaux page suivante).

Tableau n° 2 : Médicaments responsables (certitude ou probabilité)

	:	
P A S	:	26
Strepto	:	10
Viomycine	:	4
I N H	:	2
1314	:	1
1321	:	<u>1</u>
	:	44
	:	

Tableau n° 3 : Manifestations cliniques des 44 cas d'allergie déterminée

Manifestations cliniques	PAS	Strepto	Viocine	INH	1314	1321
Température	9	1	2		1	
Manifestations cutanées	10	4	2	1		
Température et éruption	5	3		1		1
Choc	2	1				
Oedème de Quincke		1				
	26	10	4	2	1	1

Il est très frappant de noter que, de ces 44 cas où le médicament réellement allergisant a pu être déterminé, aucun n'a présenté les manifestations cliniques que nous avons classées dans le groupe "divers" du tableau n° 1. Cela tend encore à faire douter de la nature allergique de ces manifestations

cliniques peu typiques et cela tend à confirmer que les accidents indiscutablement allergiques ne réalisent que des tableaux peu nombreux et bien classiques.

4) Résultats des tests cutanés chez nos malades :

- a) Sur les 44 cas où l'allergie est certaine ou probable, 15 cas ont eu des tests cutanés (cf tableau n° 4).

Tableau n° 4 : Résultats des tests cutanés

allergie certaine ou probable	tests cutanés +	tests cutanés -
P A S	2	7
Streptomycine	3	1
Viomycine	2	

Il est manifeste qu'il existe des discordances entre les résultats des tests et ceux de la clinique, notamment en ce qui concerne l'allergie au PAS.

Il semblerait que les tests soient plus fidèles à propos de l'allergie à la Streptomycine et à la Viomycine. C'est également ce qu'ont remarqué le Professeur CHARPIN et ses collaborateurs.

Mais nous avons relevé que, dans 4 cas, les tests cutanés étaient non seulement négatifs pour l'antibiotique responsable, mais positifs pour un antibiotique qui était parfaitement toléré (tableau n° 5).

Tableau n° 5

Nous avons rassemblé dans ce tableau les cas où les tests cutanés positifs ont été rencontrés alors que le malade a toléré sans incident l'antibiotique incriminé par le test cutané. Il est intéressant de noter également sur ce tableau les discordances des tests de Shelley pour certains de ces malades.

(voir tableau page suivante)

	allergie certaine ou probable	tests cutanés +	Test de Shelley +
Observation n° 15	PAS (certaine)	à la Streptomyci- ne	à l'INH
Observation n° 17	PAS (probable)	"	"
Observation n° 46	INH (certaine)	"	à la Streptomy- cine
Observation n° 68	PAS (certaine)	"	au PAS

Notons également que chaque fois que les tests cutanés étaient positifs, la réponse était donnée par l'intradermo-réaction, avec une solution diluée au 1/10ème ou même souvent avec une solution pure du commerce, mais jamais par la cuti-réaction.

Remarquons aussi que les intradermo-réactions pratiquées avec des solutions d'antibiotiques diluées au 1/10ème n'ont donné de réactions positives qu'avec la Viomycine et la Streptomycine. Avec le PAS et l'INH, l'intradermo-réaction devait être pratiquée avec une solution d'antibiotique pure pour obtenir une réaction positive.

- b.- En somme, la négativité d'un test ne peut permettre de façon absolue de rejeter l'hypothèse de la sensibilisation à une allergie médicamenteuse ; la positivité ne correspond pas toujours à des accidents cliniques confirmés.
- c.- Il apparaît aussi que la méthode des tests cutanés dans le domaine de l'allergie aux antibiotiques antituberculeux ne constitue pas une technique paraclinique facile et fidèle.

Par ailleurs, la pratique de ces tests doit être prudente. Personnellement, nous n'avons jamais eu d'accident. Cependant, il ne faut pas sous-estimer les risques d'un test à la Streptomycine (PASTEUR VALLERY-RADOT).

Nous pensons qu'il est préférable de s'abstenir de pratiquer ces tests dans tous les cas où la clinique n'admet aucune discussion étiologique.

5) Résultats des test de Shelley chez nos malades :

Tous nos malades ont eu des tests de Shelley pour tous les antibiotiques (3 ou 4) qu'ils recevaient au moment de l'accident allergique. Nos tests ont été faits le plus souvent précocement, à quelques jours seulement de la manifestation clinique. Dans quelques cas, ils ont été répétés quelques semaines après sans que cela apporte des résultats différents.

Tableau n° 6 : Résultats du test de Shelley dans les 44 cas d'allergie déterminée

Allergie certaine ou probable	test de Shelley +	Test de Shelley -
P A S	11	15
Streptomycine	6	4
Viocine	2	2
I N H		2
1314		1
1321		1

Le tableau n° 6 indique les résultats du test de Shelley dans les 44 cas où le médicament responsable d'accidents allergiques a pu être déterminé avec certitude ou très grande probabilité par l'étude clinique ou les essais thérapeutiques. Il est certain que les discordances sont fréquentes. De plus, il faut signaler que dans 9 cas, le test de Shelley était non seulement négatif pour l'antibiotique responsable, mais positif pour un antibiotique qui s'est montré parfaitement toléré par la suite.

Tableau n° 7

Nous avons rassemblé dans ce tableau 9 cas où le test de Shelley était non seulement négatif pour l'antibiotique responsable, mais positif pour un antibiotique qui fut parfaitement toléré par le malade.

(voir tableau page suivante)

	Test de Shelley
Allergie au P.A.S. (3 cas) observ. n° 15, 17, 22.	P.A.S. = - I.N.H. = +
Allergie au P.A.S. (3 cas) observ. n° 27, 47, 76.	P.A.S. = - Streptomycine = +
Allergie à la Streptomycine (1 cas) observ. n° 38	Streptomycine = - P.A.S. = +
Allergie à la Streptomycine (1 cas) observ. n° 67	Streptomycine = - I.N.H. = +
Allergie à l'I.N.H. (1 cas) observ. n° 46	I.N.H. = - Streptomycine = +

Il apparaît ainsi que le test de Shelley est assez décevant en ce qui concerne l'allergie aux antituberculeux.

6) Allergie aux antituberculeux et corticothérapie

Nous nous sommes posés le problème du rôle éventuellement préventif ou suspensif de la corticothérapie sur les accidents allergiques au cours des traitements antituberculeux.

En effet, actuellement, surtout dans les premiers mois d'un traitement antituberculeux, il est fréquent de prescrire des corticoïdes, en particulier dans des formes étendues, fébriles ou à forte prédominance exsudative.

Dans le Service du Docteur TOURAINE, cette cure de corticoïde a une durée moyenne de 6 semaines : il est employé la deltacortisone (comprimé à 5 mg) ; il est donné 5 comprimés pendant un mois, puis une dose dégressive pendant quinze jours ; parfois, c'est la Triamcinolone (comprimé à 4 mg) qui est employée, 4 comprimés par jour pendant un mois, puis dose dégressive pendant 15 jours.

Ces traitements ont toujours été prescrits pour leur indication phtisiolo-

gique et jamais avec une intention précise en ce qui concerne d'éventuels accidents allergiques.

Nous avons écarté les 11 cas d'accidents divers dont la nature allergique est très douteuse. Sur les 69 cas restants (accidents presque sûrement allergiques, même si nous n'avons pas pu trouver le médicament effectivement responsable) 23 ont reçu un traitement corticoïde.

Sur ces 23 malades :

- . 10 ont vu apparaître leur accident allergique 2 à 4 jours après la fin du traitement corticoïde.
- . 6 ont vu apparaître leur accident allergique une ou plusieurs semaines après.
- . Dans un cas, l'accident allergique (éruption cutanée) est survenu au moment où venait d'être décidée la corticothérapie (d'indication phtisiologique) et l'éruption a disparu sous ce traitement sans qu'on interrompe le traitement antibiotique. Malheureusement, le traitement fut ensuite modifié pour d'autres indications et le médicament allergisant ne put pas être précisé par la suite.
- . 5 ont vu apparaître leur accident sous corticoïdes.

Il est intéressant de noter que les accidents allergiques médicamenteux surviennent le plus souvent après l'arrêt de la corticothérapie. Mais son effet "suspensif" ne se maintient que quelques jours ou quelques semaines après son arrêt.

CHAPITRE IV.

TRAITEMENT DE CES MANIFESTATIONS ALLERGIQUES

Nous envisagerons successivement :

- les moyens thérapeutiques,
- puis les indications thérapeutiques.

A / MOYENS THERAPEUTIQUES

1) Méthode d'éviction

Lorsque l'enquête clinique, la pratique des tests, les épreuves d'élimination ont permis d'affirmer la responsabilité d'un antibiotique précis, la méthode idéale consiste évidemment à soustraire cet antibiotique du traitement.

Nous verrons plus loin, lorsque l'antibiotique en cause est irremplaçable, qu'une accoutumance peut et doit actuellement être tentée.

2) Les médications anti-allergiques

a.- Les antihistaminiques de synthèse

Ils s'opposent aux effets de l'Histamine qui est très probablement libérée localement ou dans la circulation générale au cours des manifestations d'allergie.

Ils ont une action certaine dans le choc anaphylactique. De nombreuses observations cliniques en ont apporté la preuve.

Ils sont indiqués également dans les manifestations cutanées d'origine allergique (urticaire, eczéma, oedème de Quincke, etc...). Les résultats sont souvent assez bons. En effet, ils permettent d'accélérer la résolution des manifestations allergiques désagréables (prurit, éruption cutanée). Mais ils n'ont pas un rôle suspensif suffisamment efficace pour permettre de maintenir de façon prolongée un traitement antibiotique qui donne des accidents allergiques.

b.- Les corticoïdes

L'emploi de la corticotrophine hypophysaire (A C T H) dans le traitement des accidents allergiques d'origine médicamenteuse a été proposé en 1949 par BORDLEY, puis par BRAM ROSE.

Actuellement, ce sont surtout les gluco-corticoïdes qui sont utilisés. Les corticoïdes constituent actuellement le traitement le plus actif des accidents allergiques graves, mais ici, comme dans toutes les maladies où ils sont utilisés dans un but symptomatique, ils ne permettent d'obtenir que des effets passagers.

Le mode d'action des corticoïdes conserve bien des obscurités.

La pénétration et la mise en circulation d'antigène extrinsèque ne sont pas affectées par eux.

Ils peuvent inhiber la production des auto-anticorps dans la mesure où ils sont administrés à fortes doses. Dans ce cas, la formation des anticorps peut être ralentie. Le conflit antigène-anticorps n'est pas supprimé par les corticoïdes.

Ils n'ont aucun pouvoir antihistaminique direct mais la production d'histamine paraît sensiblement diminuée et sa mise en circulation dans le courant circulatoire semble aussi affectée.

Ils ne modifient pas le terrain allergique. L'organisme reste sensibilisé à l'allergène nocif et les manifestations de cette allergie peuvent réapparaître dès la suppression du traitement hormonal.

INDICATIONS :

1. Dans les manifestations cutanées

Celles-ci répondent le plus souvent d'une façon remarquable à la corticothérapie : quelle que soit la lésion cutanée, le prurit est en général le symptôme influencé en premier et il est exceptionnel de le voir persister plus de quelques jours à un traitement général, bien conduit, avec des doses suffisantes. Les lésions exsudatives de type oedémateux ou urticariens s'affaissent avec disparition de la réaction érythémateuse, puis résorption de l'oedème.

Les autres lésions, en particulier eczémateuses, mettent plus longtemps à disparaître, mais sont influencées de façon favorable dans 60 à 90 % des cas (SIDI).

2. En même temps, la corticothérapie a une action bienfaisante sur l'état général dans les dermatoses sévères ; elle permet à ces malades de retrouver le sommeil grâce à la disparition des démangeaisons et constitue donc, dans bien des cas, une thérapeutique du plus haut intérêt.

Cette efficacité entraîne du fait de son caractère souvent spectaculaire un danger certain : celui d'utiliser abusivement une médication dont les inconvénients doivent être pesés avec soin, en regard de la relative bénignité de ces dermatoses allergiques.

Il faut réserver la corticothérapie par voie générale aux dermatoses sévères, étendues et préférer les applications locales de cortisoniques dans les lésions cutanées localisées : la résorption de ces produits par la peau est faible et ne risque guère de provoquer des accidents généraux ni d'entraîner un hypercorticisme.

3. Efficacité sur l'urticaire, l'oedème de Quincke

La corticothérapie par voie générale est utile et sans grand danger dans les dermatoses aiguës, de caractère explosif comme les urticaires ou les oedèmes de Quincke. Les effets anti-inflammatoires antiexsudatifs et antiprurigineux sont ici particulièrement précieux dans les cas où les médications antihistaminiques n'ont qu'une efficacité médiocre ou sont mal tolérées.

La rapidité d'action de l'hémisuccinate d'hydrocortisone a fait proposer son emploi dans les oedèmes de Quincke revêtant un caractère spécial de gravité, soit par leur localisation aux muqueuses respiratoires et à la glotte ; soit par leur étendue chez l'enfant.

BURRAGE et ses collaborateurs injectent, dans ces cas, une dose de 3 à 5 mg du produit par kg de poids, dans une perfusion lente de solution glucosée poursuivie pendant les 24 heures.

3) Méthode d'accoutumance spécifique

Nous mettons à présent l'accent sur une méthode qui est très prometteuse quant aux allergies aux antibiotiques antituberculeux.

Cette méthode thérapeutique n'a pas été employée pour nos malades.

Elle a longtemps été dénommée "méthode de désensibilisation spécifique". Le terme d'accoutumance est bien préférable (PASTEUR VALLERY-RADOT). En effet, des injections de doses progressivement croissantes d'allergènes provoquent l'accoutumance d'un sujet allergique à l'allergène auquel il est sensible et exposé. Cette méthode, bien conduite, provoque une guérison temporaire mais non définitive. Il s'agit d'une accoutumance spécifique.

a.- Efficacité

L'efficacité des traitements d'accoutumance n'est plus discutée. Le succès est d'autant plus fréquent que :

- l'allergie est l'élément dominant du tableau clinique,
- les préparations d'allergènes utilisés pour la désensibilisation sont plus pures,
- le traitement a été bien conduit, comportant un traitement d'assaut suivi d'un traitement d'entretien.

b.- Indications

Il peut arriver qu'un antibiotique antituberculeux soit irremplaçable, les bacilles de KOCH n'étant sensibles qu'à un très petit nombre d'antibiotiques, voire à un seul. La poursuite du traitement devenu allergisant ferait courir trop de risques. Dans ce cas, la seule possibilité thérapeutique reste l'accoutumance à l'antibiotique allergisant.

Mais faisons remarquer que cette méthode ne se pratique vraiment que dans des cas extrêmes et qu'en pratique on en arrive rarement là.

c.- Technique générale de l'accoutumance spécifique (d'après WOLFROMM et NATAF)

Chez les sujets tuberculeux allergiques aux antibiotiques antituberculeux (P.A.S. IM, Streptomycine), SIMPSON et HUBAYTAR ont récemment proposé l'augmentation rapide des doses d'antibiotiques sous couvert d'injections simultanées d'acétate de cortisone. C'est ainsi par exemple que pour une accoutumance à la Streptomycine étaient faites 3 injections quotidiennes de

1er jour : 100 mg d'acétate de cortisone + 0,025 g de Streptomycine,
2ème jour : 75 mg d'acétate de cortisone + 0,05 g de Streptomycine,
3ème jour : 50 mg d'acétate de cortisone + 0,1 g de Streptomycine,
4ème jour : 25 mg d'acétate de cortisone + 0,2 g de Streptomycine,
5ème jour : 2 injections de 25 mg d'acétate de cortisone + 0,5 g de Streptomycine.

Cette méthode, selon WOLFROMM et NATAF, ne met probablement pas à l'abri de réactions sévères : la progression des doses étant trop brusque. Les auteurs mettent malgré tout à leur actif 42 bons résultats sur 46 cas.

WOLFROMM et NATAF pensent que l'essentiel de la conduite du traitement est l'augmentation très progressive et à intervalles rapprochés des doses d'antibiotiques.

De nombreux auteurs ont tenté de telles accoutumances, les pratiques sont multiples. Les doses, le rythme des injections, la durée totale de la période d'accoutumance sont très variables. Les voies d'introduction, IM, sous-cutanées, intradermiques et même épicutanées par scarification en quadrillages ont été utilisées.

WOLFROMM et NATAF ont mis au point une technique d'accoutumance rapide permettant d'atteindre sans risque en 24 à 48 h la dose thérapeutique.

1. L'accoutumance ne peut être réalisée qu'en milieu hospitalier en raison
de l'étroite surveillance nécessaire. Avant chaque nouvelle injection

faite une demi à une heure après la précédente, sont minutieusement notées sur un tableau préparé à l'avance les réactions locales (réaction cutanée au point d'injection, érythème aux précédents points d'injection ou à distance), la fréquence du pouls, le chiffre de la pression artérielle, la température, d'éventuelles réactions générales. Un personnel infirmier habitué aux techniques allergologiques et étroitement contrôlé est indispensable.

C'est par prudence que l'accoutumance est systématiquement réalisée sous antihistaminiques de synthèse ; les éventuelles réactions allergiques ne sont pas supprimées ainsi, mais certainement atténuées. WOLFROMM et NATAF associent les corticoïdes lorsque les manifestations allergiques ont été particulièrement violentes.

Par ailleurs, dans la crainte d'un éventuel risque de résistance des bacilles de KOCH lors de l'administration de faibles doses d'antibiotiques, deux antibiotiques actifs doivent couvrir l'accoutumance.

Le Professeur WOLFROMM pense cependant que l'ascension assez rapide des doses peut éviter l'apparition de cette résistance.

2. La première dose injectée est très faible (par exemple, pour la streptomycine 0,001 mg). Elle est faite par voie intradermique ; elle permet de tester la sensibilité du sujet. On peut utiliser la voie épicutanée lorsque les manifestations allergiques antérieures (grand choc allergique) font craindre les réactions importantes.

On continue les injections par voie sous-cutanée (sauf si l'intradermo-réaction a provoqué une réaction oedémateuse étendue). Au bout de quelques heures, lorsqu'une dose plus forte d'antibiotique a été atteinte sans incident (par exemple 1 mg de Streptomycine), on passe à la voie intramusculaire.

3. Le rythme des injections

L'expérience acquise par WOLFROMM et NATAF permet actuellement de préconiser des injections toutes les 1/2 heures au début, puis toutes les heures dès qu'on est passé à la voie IM, si aucun incident n'a été noté.

4. La progression des doses varie selon les cas.

Elle dépend de l'importance des manifestations allergiques provoquées par l'antibiotique (elle sera d'autant plus lente que ces réactions étaient plus violentes), des réactions observées en cours d'accoutumance. Une progression géométrique aboutirait trop rapidement à une dose importante. Une progression plus lente, déterminée par les réactions observées est préférable.

Pendant la nuit, il est préférable de répéter la même dose en raison des difficultés plus grandes de surveillance.

En cas de réaction cutanée ou générale, la progression est arrêtée et la même dose est répétée jusqu'à la disparition des manifestations anormales. En l'absence d'incident, on arrive au bout de 24 à 36 heures à la dose thérapeutique.

Lorsque l'antibiotique est donné par voie IM, la dose quotidienne est d'abord administrée en plusieurs injections. Leur fréquence est progressivement réduite en même temps qu'est augmentée la dose de chaque injection.

Lorsque l'antibiotique est donné par voie IV, on peut installer une perfusion IV qui n'est pas plus dangereuse à ce stade que la voie IM.

Le mécanisme d'une telle accoutumance est mal connu. Nous n'envisagerons pas les différentes hypothèses proposées. Signalons seulement que ce mécanisme semble différent de celui des traitements dits de désensibilisation spécifique utilisés couramment dans les rhinites spasmodiques ou l'asthme. Il s'apparenterait plutôt à la réaction d'épuisement des anticorps produits par l'injection répétée à intervalles rapprochés de doses rapidement croissantes d'allergènes selon la technique de BESREDKA.

Il est important de répéter qu'il ne s'agit pas d'une désensibilisation. L'accoutumance n'est obtenue que pour la durée du traitement ; lorsqu'il a été interrompu, sa reprise doit se faire selon les mêmes modalités que le traitement initial.

B / LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

1°) En cas d'apparition de température

L'arrêt de toute thérapeutique fait tomber généralement la température assez rapidement en un ou deux jours.

Par la suite, l'éviction pure et simple de l'antibiotique responsable évite une rechute thermique.

2°) En cas d'apparition des manifestations cutanées

En plus de l'arrêt du traitement et de l'éviction de l'antibiotique responsable :

a) les antihistaminiques

s'imposent d'abord et suffisent souvent, mais leur action est passagère et s'épuise si la poussée se prolonge.

Dans les grandes poussées aiguës, les antihistaminiques per os peuvent être insuffisants. On utilise alors les antihistaminiques injectables.

b) les corticoïdes

peuvent s'imposer chaque fois que les antihistaminiques échouent ou que la poussée, violente, exige une solution d'urgence (oedème de Quincke, urticaire aigu). Ils s'emploient à forte dose d'attaque jusqu'à sédation des symptômes. Ensuite, on maintient la corticothérapie pendant une semaine à une dose moins forte et l'on diminue par paliers prolongés de plusieurs jours.

3°) En cas de choc

On institue le traitement classique associant

- . les vaso-constricteurs et les hypertenseurs,
- . les antihistaminiques,
- . les corticoïdes à dose élevée.

4°) En cas de nécessité absolue de poursuivre le traitement avec un antibiotique antituberculeux, une accoutumance doit être tentée.

C'est une méthode longue, astreignante, mais très intéressante et qui a déjà fait ses preuves.

CONCLUSION

Les accidents de type allergique au cours du traitement antibiotique ou chimiothérapique de la tuberculose pulmonaire ne sont pas rares.

Les manifestations cliniques sont assez peu variées : température et éruptions cutanées.

Il nous a semblé que le P.A.S. et la Streptomycine étaient les antibiotiques antituberculeux qui étaient le plus souvent en cause.

L'étude clinique, avec épreuve d'arrêt et de reprise des différents médicaments, apparaît comme la seule façon d'acquérir une certitude du rôle allergisant d'un antibiotique. La gravité des accidents allergiques aux antituberculeux n'est pas telle qu'elle puisse rendre dangereuses cette épreuve et reprise du traitement.

La réaction de Shelley, qui paraît si particulièrement utile avec la Pénicilline, n'apporte pas d'élément décisif dans le problème des allergies aux antituberculeux. Nous avons noté de nombreuses discordances. Nous pensons cependant qu'elle apporte un élément d'orientation dans le choix de l'ordre de reprise des antibiotiques antituberculeux après interruption d'un traitement triple qui avait déclenché un accident allergique. Nous avons vu que les faits cliniques la contredisent parfois.

Nous n'avons pas eu l'occasion d'essayer les méthodes d'accoutumance. Il semble, avec WOLFROMM et NATAF, que ces méthodes soient très intéressantes.

Quant à la corticothérapie, elle semble bien avoir un rôle suspensif sur les accidents allergiques au cours des traitements antituberculeux. Et on peut, peut-être, envisager dans le cas où un antibiotique est allergisant mais paraît spécialement nécessaire au traitement d'un malade, de le poursuivre avec une couverture corticoïde de plus ou moins longue durée.

Mais nous n'avons pas eu l'occasion de vérifier cette opinion qui est classique.

Le Président de la Thèse :

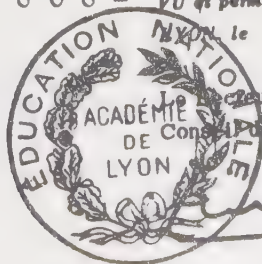
P. Thia

- o o o - Vu et permis d'imprimer
le 6 NOV. 1967

VU, le Doyen :

J.F. CIER

J.F. CIER



P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- 1.- AAMODTT T.
Hypersensitivity reactions to streptomycin, para-amino-salicylic acid and isonicotinic acid hydrazid.
ACTA Tuber. Scand., 1959, 37, 195-202.
- 2.- ALBAHARY C.
Maladies médicamenteuses.
Masson & Cie Ed., Paris 1953, 1 vol.
- 3.- ALEXANDER H.L.
Reactions with drug therapy.
Saunders Ed., Londres 1955, 1 vol.
- 4.- BAUMGARTNER U.
Allergisches Asthma durch I.N.H.
Schweiz Med. Wschr., 1959, 17, 459-460.
- 5.- BEHRENS M. und TAUBERT M.
Der Nachweis von Heparin in den basophilen Leucocyten.
Klin. Wschr., 1952, 30, 76-78.
- 6.- BENDA R. & LE GUILLOU F.
Etude critique des tests aux antibiotiques systématiquement pratiqués avant traitement chez des tuberculeux pulmonaires.
Sem. Thérapeutique, 1961, 1, 19-21.
- 7.- BERGER W.H. & BERTE J.S.
Hypersensitivity to isoniazid. Report of a case with discussion of management and oral desensibilisation.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1962, 85, 100-104.
- 8.- BERTE J.S., DIMASE D.J. & CHRISTIANSON S.C.
Isoniazid para-amino-salicylic acid and Streptomycin intolerance in 1744 patients.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1964, 90, 598-606.
- 9.- BICKEL G.A.
A propos des syndrômes cliniques et du mécanisme de l'allergie médicamenteuse. Rapport du 3ème Congrès International Allergologique.
Ed. Med. Flammarion, Paris 1958.

- 22.- CHARPIN J.
Mécanismes biologiques des différents types d'allergies médicamenteuses.
Centre Médical, 1957, 2, 101.
- 23.- CHARPIN J., AUBERT J., OHRESSER Ph., BOUTIN C. & FRANCAL P.
Confrontation entre le test aux basophiles à la Pénicilline et les données de la clinique.
Acta Allerg., 1965, 21, 1-8.
- 24.- CHARPIN J., OHRESSER Ph., VITRY G., BOUTIN C. & LUCCIONI R.
Un nouveau test d'allergie in vitro : le test de Shelley.
Marseille Méd., 1963, 100, 1225-1228.
- 25.- CHARPIN J., STAHL A., VITRY G., BOUTIN C. & OHRESSER Ph.
A propos du test de Shelley.
Revue Lyonnaise de Méd., 1964, 13, 975-977.
- 26.- CHARPIN J., VITRY G. & OHRESSER Ph.
Allergie médicamenteuse et test de Shelley.
Méd. et Hyg., 1965, 23, 60-61.
- 27.- CHARPIN J., VITRY G., STAHL A. & OHRESSER Ph.
Etude de la dégranulation des polynucléaires basophiles au cours du test de Shelley.
Pathologie et Biologie, 1965, 5-6, 264.
- 28.- CHARPIN J., ZAFIROROULO A., BOUTIN C. & OHRESSER Ph.
Moyens diagnostiques en matière d'allergie aux antibiotiques.
Centre Médical, 1967, 2, 93-99.
- 29.- CHEMINAT C.J., DELARUELLE P. & Coll.
Les allergies aux antibiotiques antituberculeux dans les établissements hospitaliers et sanatoriaux de la région du centre.
Centre Médical, 1967, 1, 33-46.
- 30.- COLLINS D.M.
Symtomatic purpura during isoniazid therapy.
Brit. Med. J., 1952, 2, 391.
- 31.- CORDONNIER V. & MATHIEU M.
Désensibilisation spécifique de la dermite à la Streptomycine.
Rev. Franç. Allergie, 1961, 1, 189.
- 32.- CRIQUET R.
Découverte d'anticorps spécifiques au cours de chocs au P.A.S.
Thèse Médecine Nantes, 1961.
- 33.- CROFTON J.
Desensitization to streptomycin and para-amino-salicylic acid.
Brit. Med. J., 1953, 2, 1014-1017.

- 34.- CUTHBERT R.J.
Löffler's syndrome occurring during Streptomycin and para-amino-salicylic acid therapy.
Brit. Med. J., 1954, 2, 398-399.
- 35.- DAUSSET J.
Allergie et hémopathie.
Médec. et Hyg., 1965, 671, 54-55.
- 36.- DAVIN J.R. & ROGERS A.E.T.
Febrile reactions to para-amino-salicylic acid.
Am. Rev. Tuberc., 1950, 61, 643-647.
- 37.- DE ALEMQUER M.
Severe hypersensitivity reaction to para-amino-salicylic acid. Report of 2 cases and review of the literature.
Am. Rev. Tuberc., 1958, 78, 462-467.
- 38.- DENIS J. & CHEBAT J.
L'allergie à l'isoniazide.
Centre Médical, 1967, 2, 85-91.
- 39.- DENIS J., CHEBAT J. & MANOLESCO A.
Allergie à l'isoniazide.
Rev. de Tuberc. et Pneumo., 1966, 30, 294-302.
- 40.- DEROT M., RATHERY M., DUBRISAY J. & ROUDIN R.
Anémie mortelle par choc après injection IV d'une solution de para-amino-salicylate de sodium.
Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 1956, 72, 904-906.
- 41.- DESPIERRES G., VIALLIER J., PHELIP M. & DUMOLARD J.
Valeur du test de Shelley au cours des accidents d'intolérance aux antibiotiques.
Le Journal de Méd. de Lyon, 1967, 1124, 1097-1104.
- 42.- DREYFUSS F., HELLAMN M., KLOPSTOCK A. & Coll.
The basophil degranulation test in patients hypersensitive to drugs.
Acta allergo., 1966, 21, 17-24.
- 43.- DUFOURT A., OLLAGNIER C. & TOURAINE R.
Eruptions fébriles dues à l'acide para-amino-salicylique.
Lyon Médical, 1950, 183, 287-288.
- 44.- DUNCAN J.T.
Non thrombopenic purpura resulting from sensitivity to isoniazid.
The Amer. Rev. of Resp. Diseases, 1964, 89, 103-104.

- 45.- DUWOOS H. & GANGLOFF J.
Allergie à l'isoniazide ; désensibilisation spécifique.
Arch. Med. Chir. Normandie, 1965, 150, 503-516.
- 46.- FAVEZ G.
Allergie aux médicaments antibacillaires.
Centre Médical, 1967, 2, 102.
- 47.- FRANCIS R.S. & GUPTA S.K.
The use of corticotrophin in rapid desensibilisation to para-amino-salicylic acid.
Tubercle, 1958, 39, 236.
- 48.- FRIEDLAENDER A.S. & FRIEDLAENDER S.
Observations on use of A C T H and cortisone in treatment of asthma, hay fever and other allergic conditions.
Ann. Allergy, 1959, 1, 588-603.
- 49.- FRIEDLANDER A.S. & FRIEDLAENDER S.
Observations on basophil degranulation as an indicator of antigen antibody reaction.
J. of Allergy, 1964, 35, 361-370.
- 50.- FRIEDMANN E.
Reactions to para-amino-salicylic acid.
Am. Rev. Tuberc., 1955, 72, 833-839.
- 51.- GELL P.G.H. & COOMBS R.R.A.
Clinical aspects of immunology.
Blackwell Scient. Publications, Oxford, 1963.
- 52.- GERNEZ-RIEUX C., CLAY A., GOUDEMAN M. & FOURNIER P.
Deux cas de purpura allergique mortels chez des tuberculeux pulmonaires traités par l'I.N.H. et le P.A.S.
Presse Méd., 1954, 62, 842.
- 53.- GERNEZ-RIEUX C., GOUDEMAN M., VOISIN C., FOURNIER P. & DUPUIS C.
Les purpuras des tuberculeux pulmonaires traités par les antibiotiques.
Lille Méd., 1958, 3-2, 65-73.
- 54.- GOKHALE B.B. & JOGLEKAR M.V.
Lepra reactions and basophil degranulation test.
Indian Practitioner, 1964, 17, 376-377.
- 55.- GRAHAM H.T., LOWRY O.H., WEELWRIGHT F. & Coll.
Distribution of histamin among leukocytes and phatelets.
Blood, 1955, 10, 467.

- 56.- GRAHAM H.T., WEELWRIGHT F., PARISCH H.H. & Coll.
Distribution of histamine among blood elements.
Federation Proceed, 1952, 2, 350.
- 57.- GUPTA S.K. & PALMER H.D.
Short term ACTH therapy for desensibilisation against antituberculosis drugs.
Brit. J. Dis. Chest, 1959, 53, 197.
- 58.- HABER E. & OSBORNE R.K.
Icterus and febrile reactions in response to isonicotonic acid hydrazine.
Report of two cases and review of the literature.
New Engl. J. Med., 1959, 260, 417-420.
- 59.- HALPERN B.N., LIACOPOULOS P. & BIOZZI G.
Bases expérimentales et immunologiques de l'allergie.
Maladies allergiques, Flammarion, 1963, 1 vol. 29-167.
- 60.- HANSEN J.E. & CLEVE E.H.
Fatal hypersensitivity to para amino-salicylic acid and Streptomycin.
Dis. of Chest., 1955, 28, 577.
- 61.- HARVEY H.P.B. & SOLOMON H.J.
Acute anaphylactic shock due to para-amino-salicylic acid.
The Amer. Rev. of Tuberc. and Pulm. Dis., 1958, 77, 492-495.
- 62.- HAYE K.R.
Basophil degranulation (Shelley technique) in atopic subjects.
British allergy Society 13 juin 1964. Acta Allergo. 1964, 19, 444-445.
- 63.- HAYES R.H. & WEISS M.
Hypersensitivity reactions to oral para-amino-salicylic acid.
Dis. of Chest., 1953, 23, 645.
- 64.- HENSLER N.M., SINGER E.P. & HILL H.E.
Hypersensitivity reactions due to Para-amino-salicylic acid.
Am. Rev. Tuberc., 1957, 76, 132-139.
- 65.- HOENE R., SWINEFORD O.J. & QUELCH S.
Desensitization with haptens.
J. Allergy, 1961, 32, 381.
- 66.- HOLMBOE AM.
Lung infiltrations as a complication of para-amino-salicylic acid therapy.
Tubercle. 1958, 39, 169.
- 67.- HORNE N.W. & GRANT I.W.B.
Development of drug resistance to isoniazid during desensitization :
a report of 2 cases.
Tubercle, 1963, 44, 180.

- 68.- HUMPHREY J.H. & JACQUES R.
The histamin and serotonin content of the platelets and polymorpho-
nuclear leucocytes of various species.
J. Physiol., 1954, 124, 305-310.
- 69.- JAKASVA D.
Hypersensitivity to antituberculous drugs and methods of desensitization.
Tuberkuloza (Beogr.), 1963, 15, 396-400, Abstract in Zbl. Tuberk Forsch,
1964, 96, 203.
- 70.- JUHLIN L.
Nachweis methoden des Medikamentösen Allergien.
Arch. Klin. Exp. Derm., 1964, 219, 319-323.
- 71.- JUHLIN L. & SHELLEY W.B.
Role of mast cell and basophil incold urticaria with associated syste-
mic reactions.
J.A.M.A., 1961, 177, 371-377.
- 72.- KALBIAN V.V.
Isonicotinic acid hydrazide hypersensitibity with pyrexial reaction.
Report of a case.
Tubercle, 1954, 35, 221.
- 73.- KATZ G.
Histamine release from blood cells in anaphylaxis in vitro.
Sciences, 1940, 91, 221.
- 74.- KATZ G. & COHEN S.
Experimental evidence for histamine release in allergy.
J.A.M.A., 1941, 117, 1782-1783.
- 75.- KAVELMAN D.A.
Streptomycin and acute anaphylaxis.
Journ. Ass. Med. Canadienne, 1961, 84, 332-333.
- 76.- KLOPSTCHK A., SCHWARTZ S. & GRINBERG E.
Degranulation of basophil cells as diagnostic test in allergy states :
preliminary communication.
Israël Med. J., 1962, 21, 216.
- 77.- KNEEBONE G.M., M.B., B.S., RACP M.
A case of hypersensitivity to para-amino-salicylic acid in a child.
The Journal of Pediatrics, 1961, 59, 90-92.
- 78.- KOENIG R.P.
Allergic reactions to para-amino-salicylic acid.
Minnesota Med., 1953, 36, 850.

- 79.- KREIS B., LIBERT A., PAQUELIN F. & ABRIC J.
Les poussées fébriles du P.A.S.
Presse Méd., 1950, 58, 1285-1287.
- 80.- LABRAM C.
L'allergie médicamenteuse.
Le Concours Méd., 1963, 31-32, 4573-4576.
- 81.- LUIPPOLD E.J.
Dermatitis due to para-amino-salicylic acid.
Ann. Allergy, 1951, 9, 97.
- 82.- MAGE HONEYCUTT W., HULDIN D.H. & MICH A.
Reactions to isoniazid.
Archives of Dermatology, 1963, 88, 190-194.
- 83.- MANN B.
Isoniazid allergy.
Brit. Med. J., 1957, 1, 685-686.
- 84.- MARTIN H. & ROKA L.
Zur Frage des Heparin. Gehalter der Blutmastzellen des Menschen.
Acta Haemat., 1953, 10, 26-31.
- 85.- Mc COY W.C.
Anaphylactic reaction to Streptomycin.
J.M.A. Alabama, 1960, 29, 325.
- 86.- MELETTE S.J. & AGRESS J.
Toxic reactions to P.A.S. and Isoniazid accompanied by leukopenia and atypical lymphocytosis.
Amer.Rev. Tuberc., 1954, 69, 824-828.
- 87.- MEYER DE SCHMID J.J., SCLAFFER H., DESVIGNES P. & BARBIER P.
Un cas d'érythrodermie par intolérance à la Streptomycine et l'isoniazide chez un tuberculeux pulmonaire. Désensibilisation permettant la poursuite du traitement.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1962, 69, 289-292.
- 88.- MIGUERES J.
L'allergie aux médicaments antibacillaires.
Centre Médical, 1967, 2, 63-67.
- 89.- MILLER F.F. & GREEN R.A.
Loeffler's syndrome due to P.A.S. acid.
Diseases of the Chest, 1962, 42, 100-103.

- 90.- MOLINA C., CHEMINAT C.J., PETIT R. & MOLKHOUP.
Allergie à l'isoniazide. Traitement désensibilisant par voie orale.
Rev. Franç. Allerg., 1965, 1, 29-36.
- 91.- MONGAR J.L. & SCHILD M.O.
Cellular mechanisms in anaphylaxis.
Physiol. Rev., 1962, 42, 226.
- 92.- OHRESSER Ph.
Un test d'identification allergénique in vitro = le test de Shelley.
Thèse Marseille, 1965.
- 93.- PAINE D.
Allergic reactions to P.A.S. acid. Report of six cases.
A.M.A. Arch. Int. Med., 1965, 96, 768.
- 94.- PIETTE M. & PIETTE C.
Modifications leucocytaires du sang de lapin après injection IV d'un libérateur d'histamine.
Compte rendu, séances de l'Académie des Sciences, 1959, 248, 1049-1052.
- 95.- RANDOLPH H. & JOSEPH S.
Toxic hepatitis with jaundice accuring in patient treated with isoniazid.
J. Amer. Med. Ass., 1953, 152, 38-40.
- 96.- REES B.R.
Cutaneous reactions to antibiotics.
J.A.M.A., 1964, 189, 685-687.
- 97.- REITER H.F.M.
P.A.S. Allergy : a case of oedema of the gastric mucosa.
Acta Tuberc. Scandinav., 1953, 28, 378-381.
- 98.- RORSMAN H.
Basophilic leucopenia in different forms of urticaria.
Acta allergy (Kbh), 1962, 17, 168.
- 99.- RORSMAN H. & ROSENGREN E.
Basophil leucocytes and blood histamine in urticaria.
Acta Derm. Venereol. (Stockl.), 1958, 38;377.
- 100.- ROSSIGNOL G., ROUSSELIN L. & PERRIN L.F.
Deux cas d'accidents sanguins leucopéniques et granulopéniques en cours de traitements par la Streptomycine.
Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 1949, 65, 370-373.
- 101.- SHELLEY W.B.
New serological test for allergy in man.
Nature, 1962, 195, 1181-1183.

- 102.- SHELLEY W.B.
Methode of observing the basophil leucocyte degranulation response.
Ann. N.Y. Acad. Sciences, 1963, 103, 427-435.
- 103.- SHELLEY W.B.
Indirect basophil degranulation test for allergy to penicillin and other drugs.
J. of Am. Med. Ass., 1963, 184, 171-178.
- 104.- SHELLEY W.B.
The circulating basophil as an indicator of hypersensitivity in man.
A.M.A. Arch. Dermato., 1963, 88, 758-767.
- 105.- SHELLEY W.B. & CARO W.A.
Detection of anaphylactic sensitivity by the basophil degranulation response.
J.A.M.A., 1962, 182, 172-178.
- 106.- SHELLEY W.B. & JUHLIN L.
A new test for detecting anaphylactic sensitivity : the basophil reaction.
Nature, 1961, 191, 1056-1058.
- 107.- SHELLEY W.B. & JUHLIN L.
Functional cytology of the human basophil in allergic and physiologic reactions : technic and atlas.
Blood, 1962, 19, 208-216.
- 108.- SIDI E., BOURGEOIS-GAVARDIN J. & PLAS J.
Essais cliniques des traitements de l'eczéma et du prurit par les applications locales d'acétate d'hydrocortisone.
Presse Med., 1953, 61, 992-994.
- 109.- SIDI E., CHARPIN J., GERVAIS P., REINBERG A., OHRESSER Ph. & VITRY G.
La réaction des basophiles (test de Shelley) en allergie.
Rev. Franç. d'Allergie, 1964, 4, 137-150.
- 110.- SIDI E., GERVAIS A. & GERVAIS P.
Les sensibilisations cutanées croisées dans le groupe Streptomycine-Néomycine-Kanamycine-Framycétine.
Congrès Européen d'Allergie, Bale 1962.
- 111.- SIDI E., GERVAIS P. & GERVAIS A.
Le problème des tests aux antibiotiques.
Revue Franç. Allergie, 1963, 2, 74-87.
- 112.- SIDI E., GERVAIS P. & REINBERG A.
Champ d'application actuel de la réaction de dégranulation des basophiles.
Revue Lyon Med., 1964, 13, 979-981.

- 113.- SIDI E., HURCHY M. & LONGUEVILLE R.
La sensibilisation au groupe néomycine-streptomycine.
Sem. Hôp. Paris, 1958, 34, 291-292.
- 114.- SIDI E., REINBERG A. & GERVAIS P.
Le test des basophiles, réaction sérologique nouvelle en allergologie.
Presse Médicale, 1963, 71, 2777-2778.
- 115.- SIMPSON D.G. & HUBAYTAR R.T.
Hypersensitivity to drugs in the treatment of tuberculosis. Rapid desensitization using cortisone acetate.
Am. Rev. Resp. Dis., 1962, 86, 738-739.
- 116.- SIMPSON D.G. & WALKER J.H.
Hypersensitivity to P.A.S. acid.
Am. J. Med., 1960, 29, 297-306.
- 117.- SMITH J.H. & MAIAZIRK H.
Toxic and allergic drug reactions during the treatment of tuberculosis.
Tubercle, 1961, 42, 287-296.
- 118.- STEEL J.J.
Acquired sensitivity to P.A.S. Acid.
Brit. Med. J., 1952, 1, 415-416.
- 119.- STEINNINGER W.J., KLOPFENSTEIN M.D. & WOODRUFF C.E.
Fatal allergic reaction to P.A.S. acid.
Am. Rev. Tuberc., 1954, 69, 451-454.
- 120.- STORCK H.
Index thrombopénique dans les états allergiques.
Sem. Hôp. Paris, 1955, 31, 1897-1902.
- 121.- STORCK H., BIGLIARDI P., BRENN H., & HOIGNER
Über die Bedeutung der Thrombocyten bei allergischen Vorgängen.
Schweiz. Med. Wchschr., 1953, 83, 692-697.
- 122.- SWANSON J.N.
Complications of P.A.S. Therapy.
Lancet, 1949, 2, 174-175.
- 123.- TAPIE J., LAPORTE J., MONIER J. & BOUISSOU H.
Réactions fébriles et manifestations d'intolérance au cours d'un traitement par le P.A.S.
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 1949, 65, 1261-1264.
- 124.- THIERS H.
Manuel d'allergologie.
Masson & Cie, paris 1964, 485 pages.

- 125.- THIERS H. & CHANIAL G.
Désensibilisation spécifique des dermites aux antibiotiques.
Rev. Fr. Allergie, 1961, 1, 190.
- 126.- TOURAINE R., VIALLIER J. & CORNILLON J.
Les accidents allergiques au cours de l'antibio-chimiothérapie de la tuberculose pulmonaire.
Centre Médical, 1967, 1, 21, 21-27.
- 127.- TOURAINE R., VIALLIER J., CORNILLON J. & DESBOIS Y.
Les accidents allergiques au cours de l'antibio-chimiothérapie de la tuberculose pulmonaire.
Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, Séance du 19 juin 1967, à paraître dans le Lyon Médical.
- 128.- TUCHMANN H.
Loëffler's reaction to P.A.S. acid.
Am. Rev. Tuberc., 1954, 70, 171-175.
- 129.- VALENTINE W.N. & LAURENCE J.S.
Studies on blood histamin partition of blood histamin before and after clotting in health and disease states.
Am. J. of Med. Science, 1948, 216, 619-624.
- 130.- VALENTINE W.N., LAURENCE J.S., PEARCE M.L. & BECK W.S.
The relation ship of the basophil to blood histamin in man.
Blood, 1955, 10, 154-159.
- 131.- VALENTINE W.N., PEARCE M.L. & LAURENCE J.S.
Studies on the histamine content of blood with special reference to leukemia, leukemoïd reactions and leucocytoses.
Blood, 1950, 5, 623-647.
- 132.- VALLERY-RADOT P.
Pathologie médicale.
Flammarion Ed. Paris, 1966, Tome II.
- 133.- VALLERY-RADOT P., WOLFROM P., CHARPIN J. & HALPERN B.N.
Maladies allergiques.
Flammarion Ed. Paris, 1963, 1169 pages.
- 134.- VERAN P., GUIMBRETIERE J. & Coll.
Découverte d'anticorps circulants spécifiques au cours de chocs au P.A.S. (circonstances cliniques et intérêts thérapeutiques).
Rev. Tuberc. et Pneumo., 1962, 26, 829-843.
- 135.- VIALLIER J.
Le test de dégranulation des polynucléaires basophiles du lapin ou test de Shelley.
Bull. Soc. Sci. Vét. et Méd. comparée, 1966, 68, 407-413.

- 136.- VIALLIER J. & SEDALLIAN A.
Le test de Shelley, test sérologique en allergologie. Sa valeur diagnostique, critique des résultats fournis.
Ann. Biol. Clin. 1965, 23, 993-1006.
- 137.- VIALLIER J. & TOURAINE R.
Le test de dégranulation des polynucléaires basophiles du lapin : test de Shelley. Données cliniques et expérimentales.
Acta Allergo., 1965, 21, 9-16.
- 138.- VIDAL J. & GUIN J.J.
La chlorpromazine dans la prévention de quelques accidents d'intolérance à l'acide para-amino-salicylique administré par voie veineuse.
Soc. Sc. Med. Biol. Montpellier, 23 mai 1958.
- 139.- VIDAL J., GUIN J.J. & BALEUX M.
Le traitement de l'allergie à l'acide para-amino-salicylique par désensibilisation spécifique.
Journ. Med. Montpellier, 1966, 1, 67-71.
- 140.- VIDAL J., GUIN J.J., & MICHEL F.B.
Rhinites allergiques à l'acide para-amino-salicylique.
Montpellier Médical, 1965, 68, 24-31.
- 141.- VIDAL J., GUIN J.J. & ZOURGANE M.
Rhinite allergique à l'acide para-amino-salicylique.
Montpellier Médical, 1963, 64, 33-37.
- 142.- VIDAL J., PLANE J. & CAVALIER M.
Hyperthermie et éruption cutanée, manifestations d'intolérance à l'acide para-amino-salicylique.
Soc. Sc. Med. Bio. Montpellier, 18 mai 1951.
- 143.- WARRING F.C. & HOWLETT K.S.
Allergie réactions to P.A.S.
Am. Rev. Tuberc., 1952, 65, 235-249.
- 144.- WELCH H., LEWIS C.N., WEINSTEIN H.I. & BOECKMAN B.B.
Severe reactions to antibiotics.
Antibiotic Med., 1957, 4, 800.
- 145.- WOLD D.E. & ZAHN D.W.
Allergic (Loëffler's) pneumonitis occurring during antituberculous chemotherapy.
Am. Rev. Tuberc., 1956, 74, 445-453.

- 146.- WOLFROMM R.
Place de l'allergie parmi les accidents d'intolérance médicamenteuse.
Centre Médical, 1967, 1, 13-19.
- 147.- WOLFROMM R.
Place de l'allergie parmi les accidents d'intolérance médicamenteuse.
Lyon Méditerranée Medical, 1967, 6, 7-14.
- 148.- WOLFROMM R. & LIACOPOULOS P.
Traitement de désensibilisation spécifique. Conférences d'actualités
pratiques.
Masson & Cie Ed., 1955, p. 29.
- 149.- WOLFROMM R. & NATAF P.
Méthode d'accoutumance chez les sujets allergiques aux antibiotiques.
La Presse Méd., 1966, 74, 239-244.
- 150.- WOLFROMM R., NATAF P., LIACOPOULOS P. & BINET J.L.
Bilan de la corticothérapie en allergologie.
Les Assises Nat. Med., 1959, 17, 1-10.
- 151.- ZINGALE S.R., MINZERA L., ROSEMBERG B. & LEE S.L.
Drug induced lupus-like syndrome.
Arch. Intern. Med., 1963, 112, 63-66.

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	page 1
<u>I - LES MANIFESTATIONS ALLERGIQUES RENCONTREES</u>	2
A. Rappel sur les réactions allergiques médicamenteuses	2
B. Fréquence des manifestations allergiques dues aux antibiotiques antituberculeux	2
C. Aspects cliniques	4
1) Aspects cliniques les plus fréquemment rencontrés	
2) Aspects cliniques en fonction de l'antibiotique responsable	
D. Délai d'apparition de l'allergie	7
<u>II - RECHERCHE DU MEDICAMENT RESPONSABLE DE L'ACCIDENT ALLERGIQUE</u> ..	9
A. Les éléments cliniques	9
B. Les tests cutanés	9
C. Le test de Shelley	12
1) Introduction et historique	12
2) Technique du test de Shelley	13
a. Conduite de la réaction	
b. Lecture et interprétation des résultats	
c. Sérum et antigènes	
3) Discussion	16
a. Signification et place du test de Shelley en immunologie	
b. Intérêt pratique et difficultés du test de Shelley.	
<u>III - LES OBSERVATIONS</u>	21
A. Tableaux des résumés d'observation	21
B. Discussions	37

1) Les manifestations cliniques rencontrées	page 37
2) Les traitements en cours	37
3) Recherche du médicament responsable de l'accident allergique	38
4) Résultats des tests cutanés chez nos malades. Discussion.	40
5) Résultats des tests de Shelley chez nos malades. Discussion.	42
6) Allergie aux antituberculeux et corticothérapie	43
 IV - <u>TRAITEMENT DE CES MANIFESTATIONS ALLERGIQUES</u>	45
A. Moyens thérapeutiques	45
1) Méthode d'éviction	45
2) Les médications antiallergiques	45
a. Les antihistaminiques de synthèse	
b. Les corticoïdes	
3) Méthode d'accoutumance spécifique	47
a. Efficacité	
b. Indications	
c. Technique générale de l'accoutumance spécifique rapide	
B. Indications thérapeutiques	50
1) En cas de température	50
2) En cas de manifestations cutanées	50
3) En cas de choc	51
4) En cas de nécessité absolue de poursuivre un antibiotique antituberculeux	51
 V - <u>CONCLUSIONS</u>	52

BIBLIOGRAPHIE

